ZYTOSTATISCHE BEHANDLUNG MIT VINCRISTIN UND ADRIBLASTIN BEIM METASTASIERENDEN MAMACARCINOM

Raimund Degmayr

Diss
München
1984

Aus dem Klinikum Großhadern der Universität München
Medizinische Klinik III
Direktor: Prof. Dr. med. W. WILMANNS

ZYTOSTATISCHE BEHANDLUNG MIT VINCRISTIN UND ADRIBLASTIN BEIM METASTASIERENDEN MAMACARCINOM

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Raimund Degmayr
aus
München
1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. H. EHRHART
Mitberichterstatter: Prof. Dr.med. W.WILMANNS
Dekan: Prof. Dr. med. W. SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 2.August 1984

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	Aufgabe der Untersuchung	1
2.	Allgemeine Probleme der standardisierten Dokumentation des vorliegenden Patientengutes	2
3.	Fehlerquellen unserer statistischen Untersuchung	4
4.	Zytostatische Therapie mit Vincristin und Adriblastin	8
5.	Radiologische Untersuchungen	11
6.	Klinische Untersuchungen	15
7.	Untersuchung des Allgemeinzustandes	16
8.	Dosierung von Vincristin und Adriblastin	20
9.	Nebenwirkungen von Vincristin und Adriblastin	22
10.	Beurteilung der Metastasenentwicklung unter der zytostatischen Therapie mit Vincristin und Adriblastin	25
11.	Charakteristik des Patientengutes	33
12.	Organlokalisation der Metastasen zu Beginn der Zytostatikabehandlung	42
13.	Ergebnisse der zytostatischen Behandlung mit Vincristin und Adriblastin	47
14.	Diskussion der Ergebnisse der zytostatischen Behandlung mit Vincristin und Adriblastin	57
15.	Ausblick auf eine prospektive Studie	63
16.	Zusammenfassung	65
17.	Literaturverzeichnis	68

1. AUFGABE DER UNTERSUCHUNG

1.1 Die sich in den letzten Jahren stark intensivierende Forschung auf dem Gebiet der Krebsbehandlung läßt die Vielfalt neuer Erkenntnisse in der Therapieplanung immer deutlicher werden. Bei der in den Vordergrund rückenden Zytostatikatherapie beruht deren Anwendung und Empfehlung meist auf theoretischen Erwägungen oder empirischen Beobachtungen, wobei nur in seltenen Fällen eine detaillierte Erklärung der Wirkung möglich ist.

1.2 Ziel der zytostatischen Behandlung war die Erlangung einer längeren Überlebenszeit des Patienten bei einer Teil- oder Vollremission neben subjektiver Besserung der tumorbedingten Beschwerden.(15).

1.3 Als Ziel unserer Studie ergaben sich zwei Aspekte:

a) Die Entwicklung einer standardisierten Dokumentation für die Verlaufsbeobachtung beim metastasierenden Mammacarcinom.

b) Die sinnvolle Beurteilung des Behandlungserfolges der beiden Zytostatika Vincristin und Adriblastin.

2. ALLGEMEINE PROBLEME DER STANDARDISIERTEN DOKUMENTATION DES VORLIEGENDEN PATIENTENGUTES

2.1 Es muß ein Anliegen bei der Behandlung des an metastasierendem Mammacarcinom erkrankten Patienten sein, diesen in seiner gesamten Persönlichkeit zu betrachten in dem Wissen um die komplexen Zusammenhänge des Verständnisses des Patienten zu seiner Krankheit sowie des Verhaltens seiner Mitmenschen und der Behandlungsmöglichkeiten (39).

2.2 Schwierigkeiten einer programmierten Untersuchung sind oft dadurch gegeben, daß wesentliche Aspekte wie Lebensweise, berufliche Tätigkeit, Konsumgewohnheit und nicht zuletzt die Psychostruktur des Patienten nicht erfaßt werden (62).

2.3 Bei der Vielzahl dieser Einflüsse war eine umfassende Informationsgewinnung, die allen Aspekten der Erkrankung gerecht zu werden sucht, nicht möglich.
Dies rechtfertigte eine gezielte Informationsgewinnung als eine Auswahl der wesentlichen Daten und Zusammenhänge (53).
Dadurch war die Voraussetzung eines ausreichenden Überblickes für eine spätere Beurteilung der Erkrankung gegeben.

2.4 Eine Gewinnung vergleichbarer Informationen über den Krankheitsverlauf und seine Beeinflußbarkeit durch die zytostatische Behandlung mit Vincristin und Adriblastin wurde durch die Erarbeitung einheitlicher Parameter im Untersuchungsbogen ermöglicht (83).

2.5 Die Fragestellungen des Dokumentationsbogens beruhten auf einer Ausarbeitung der III. Medizinischen Klinik der Universität München, da eine ausreichende Erfahrung durch die Betreuung von Patienten mit metastasierendem Mammacarcinom besteht.

2.6 Die Hauptuntergliederung in den " Angaben zur Vorgeschichte " und den " Angaben über die Befunde unter der zytostatischen Behandlung " ermöglichte eine Übersicht des zeitlichen Verlaufes der Entwicklung des metastasierenden Mammacarcinoms. Neben der Eintragungen von Zahlen konnte durch das Notieren kurzer Bemerkungen auf die individuellen Probleme der Patienten eingegangen werden.

3. FEHLERQUELLEN UNSERER STATISTISCHEN UNTERSUCHUNG

3.1 Bei unserer sich aus der Dokumentation ergebenden Schlußfolgerung ergab sich wie vielfach bei klinischen Statistiken eine Wahrscheinlichkeit der Richtigkeit der Ergebnisse, jedoch keine absolute Genauigkeit (62 , 3).

3.2 Bei der Übertragung der Befunde und Daten des Patienten in das Krankenblatt bestanden Fehlermöglichkeiten insbesondere durch das falsche Ablesen von Meßwerten, Übersehen von Befunden, Vergessen von Eintragungen, Verwechseln von rechts und links, Vertauschen von Zahlen und Rubriken sowie auf Grund einer ungenau erhobenen Anamnese (66). Durch derart verursachte Fehler konnte bei einem Teil der Patienten eine Ungenauigkeit in der Statistik folgender Informationen entstehen: Datum der Diagnosestellung, Krankheiten und Komplikationen zu Therapiebeginn, Eintritt der Menopause (53).
Weniger Fehlermöglichkeiten oben genannter Ursachen kamen in Betracht bei folgenden Befunden: Bisherige Therapie (Operationen, Ovarausschaltung, Bestrahlungen, Androgene, Gestagene, Östrogene), Tumorbefunde (Histologie, Steinthal, TNM), Zytostatikabehandlung, Gewicht, Schmerzmittel (62).

3.3 Die am Patienten gewonnene und im Krankenblatt beinhaltete Information mußte in eine für die statistische Analyse brauchbare Form gebracht werden. Zuvor entstandene Fehler waren nur dann korrigierbar, wenn Originalbefunde oder deren Kopien vorlagen (66).

3.4 Fehlerquellen durch eine falsche Beurteilung ergaben sich bei Befunden, die sehr von der Beobachtung und der ihnen beigemessenen Bedeutung des behandelnden Arztes abhängig waren (39 , 58).

3.5 Die für eine retrospektive Untersuchung charakteristischen Fehler bei der Erfassung, Auswertung und Interpretation des vorhandenen Materials bedeuteten in unserer Studie die Abweichung von einem wahren Wert, dessen Größe nicht feststellbar war, da die Befundaufzeichnung im Krankenblatt bereits vor der präzisen Fragestellung durchgeführt wurde (39). Dies erschwerte die Kontrolle erhaltener Ergebnisse auf deren Richtigkeit, da sie einer Reihe der oben angeführten verfälschenden Einflüsse ausgesetzt waren (5).

3.6 Einwände gegen die von uns erfolgten medizinisch statistischen Schlußfolgerungen ergaben sich aus der mangelnden Beobachtungsgleichheit, Strukturgleichheit und Repräsentationsgleichheit unserer Patienten.

3.6.1 Eine Beobachtungsgleichheit war dann anzunehmen, wenn alle Beobachtungen mit der gleichen Technik, Genauigkeit und Dokumentationsweise durchgeführt wurden (66). Die Anforderung des letzten Parameters, nicht jedoch der ürigen, konnte durch unseren standardisierten Untersuchungsbogen erfüllt werden. Sowohl die Befunderhebung als auch die Befundübertragung in das Krankenblatt wiesen Unterschiede in der Genauigkeit ihrer Durchführung auf. Zudem war der Anteil der erfaßten an der Gesamtheit existierender und für die Fragestellung relevanter Informationen unterschiedlich.

3.6.2 Eine Strukturgleichheit als Übereinstimmung in wichtigen Merkmalen wie Alter, Schwere der Krankheit, Risikofaktoren usw. bestand nicht (66). Andererseits wurde dadurch der Forderung des statistischen Verfahrens entsprochen, aus der Zahl der Patienten mit einem metastasierenden Mammacarcinom durch möglichst geringe Selektion eine Schlußfolgerung auf die tatsächliche Grundgesamtheit zu ermöglichen.

3.6.3 Dies kam einer größeren Repräsentationsgleichheit zugute. Eine Selektion der von uns untersuchten Patienten bestand jedoch insofern, als überwiegend Patienten der Münchner Universitätsklinik und somit nicht ein krankheitsspezifischer Bevölkerungsquerschnitt in unserer Statistik erfaßt wurde. Eine Zufallsauswahl als Voraussetzung für eine aussagefähige Untersuchung war damit nur mit Einschränkung gegeben.

3.7 Eine Bezugsgruppe von nur mit herkömmlichen Methoden behandelter Patienten mit metastasierendem Mammacarcinom bestand in unserer Untersuchung nicht.

3.7.1 Eine beweisende Schlußfolgerung auf die tatsächliche Wirksamkeit von Vincristin und Adriblastin wurde erschwert, da ein interindividueller Vergleich einer zytostatikaunbehandelten mit einer zytostatikabehandelten Patientengruppe nicht möglich war.

3.7.2 Durch einen intraindividuellen Vergleich mußte auf die Wirksamkeit der Zytostatika geschlossen werden: da bei der Beobachtung der Organmetastasen auch deren Verhalten vor Beginn der Chemotherapie dokumentiert und beobachtet wurde, war ein Vergleich der Verlaufstendenz der Erkrankung vor mit jener nach Therapiebeginn möglich. Daß sich bei nicht erfolgter zytostatischer Behandlung die zuvor bestandene Entwicklungstendenz der Metastasen nicht ändern würde, kann angenommen, nicht jedoch bewiesen werden. Entsprechend rechtfertigten wir die Gleichsetzung des Metastasenverhaltens der uns fehlenden, nicht zytostatikabehandelten Bezugsgruppe mit dem uns bekannten Vorverlauf der Metastasenentwicklung unserer Patienten.

3.8 Unterschieden wurde in der statistischen Erfassung bei jenen Patienten, welche während oder kurz nach Beendigung der zytostatischen Behandlung verstarben:
War die Todesursache nicht Folge der Grunderkrankung bei metastasierendem Mammacarcinom, dann erfolgte eine rückwirkende Elimination aus dem beobachteten Patientenkollektiv. Bei Todesursache durch das metastasierende Carcinom wurde der Patient in die Studie einbezogen, wobei die Therapie unter Zytostatika als nicht erfolgreich angesehen wurde. Dabei durfte eine Progression des Metastasenwachstums als ursächlich angenommen werden (83).

3.9 Eine Beurteilung der Ergebnisse zytostatischer Behandlung unter Berücksichtigung des histologischen Befundes nach operativer Entfernung des Carcinoms war nicht möglich. Dieser war nur bei einer geringen Zahl von Patienten vorliegend. Hingewiesen sei auf das unterschiedliche Verhalten der Tumore in Abhängigkeit zu ihrer histologischen Struktur (46, 84).

4. ZYTOSTATISCHE THERAPIE MIT VINCRISTIN UND ADRIBLASTIN

Die beiden Zytostatika wurden als Kombinationstherapie im Sinne einer Stoßtherapie verabreicht.

4.1

Die Kombinationstherapie gründet sich auf die Kenntnis des Generationszyklus normaler Zellen und Tumorzellen sowie des unterschiedlichen Angriffpunktes der Zytostatika in diesem Zyklus. Das Ziel ist eine rasche und nachhaltige Zerstörung der Geschwulstzellen.
Folgende Vorteile bietet die Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie (6, 7, 8, 12, 13, 15, 16, 18, 20, 21, 23, 24, 25, 27, 31, 32, 46, 55, 60, 61, 77, 82) :

- ein langsameres Tumorwachstum bei gleichzeitiger Blockade mehrerer Stoffwechselwege oder Teilphasen in der Tumorentwicklung durch eine additive synergistische Wirkung
- teilweise qualitativ unterschiedliche Nebenwirkungen, die sich somit nicht addieren
- ein erweitertes Tumorspektrum
- eine raschere Tumorzerstörung mit dem Ziel einer Verlängerung der Remissionsdauer und Überlebenszeit sowie Erhöhung der Remissionsrate.

4.2

Die Stoßtherapie als intermittierende, hochdosierte Chemotherapie besitzt eine stärkere akute Toxizität als eine Dauertherapie in niedrigerer Einzeldosis.
Folgende Vorteile bietet die Stoßtherapie gegenüber einer Dauertherapie (15, 76) :

- eine zuverlässigere Therapieführung durch in der Regel nur sechsmalige Verabreichung als intravenöse Injektion
- eine verzögerte Resistenzentwicklung
- eine längerfristige Toleranz durch den Patienten

- eine geringere Immunsuppression. Das Ziel ist ein günstiges Verhältnis der Hemmung des Tumorwachstums zu der des Immunsystems. Bei einer bestimmten Wirkstoffdosiskonzentration gelingt dem Immunsystem eine raschere und vollständigere Erholung als den Tumorzellen, bedingt durch die Wachstumsrate des Tumors. Dies stellte bei unserem Patientengut einen wichtigen Aspekt für den therapeutischen Einsatz dar. Menge und Zeitabstand der Zytostatikadosen sind das Ergebnis langer experimenteller Forschung und klinischer Erfahrung. Da die Gefährdung normalen Gewebes von der erwünschten therapeutischen Wirkung nicht zu trennen war, stellte sie meist den begrenzenden Faktor für die Dosierung dar.

4.3 Adriblastin wird aus den Kulturen von Streptomyces peucetius var. caesius gewonnen und gehört zu der Gruppe der Anthracycline, zytostatisch wirksamer Antibiotika. Durch Veränderung der CH_3- Gruppe des Daunomycin wurde das Therapiespektrum erweitert, seine Nebenwirkungen vermindert, seine tumorhemmende Wirkung erhöht. Sein Wirkungsmechanismus besteht neben der globalen chromosomalen Schädigung in der Beeinflussung folgender zellkinetischer Vorgänge (1, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 15, 18, 22, 43, 45, 46, 47, 60, 72, 80, 82, 90) :

- Hemmung der DNS- und RNS- Synthese
- Komplexbildung mit der doppelsträngigen DNS
- Hemmung der Trennung komplementärer DNS Stränge
- Blockierung der Zellen in der G_2- Phase.

Es wurde berichtet, daß der Prozentsatz vollständiger oder teilweiser Remissionen, welche mit Adriblastin erzielt wurden, mit der mehrfachen kombinierten Anwendung anderer Antitumormittel vergleichbar ist (47).

4.4 Vincristin gehört wie Velbe (Vinblastinsulfat) jener Alkaloide an, welche aus Vinca rosea Linn. extrahiert werden.
Bei seinem noch nicht geklärten Wirkungsmechanismus vermutet man eine Hemmung der Mitose in der Metaphase (6, 29, 34, 52, 70, 71). Ein wesentlicher Einfluß auf Thrombozyten und Erythrozyten besteht nicht.
Die Verabreichung erfolgte intravenös. Für die Injektion eignet sich sowohl Wasser als auch physiologische Kochsalzlösung als Lösungsmittel. Die Injektion erfolgt entweder direkt intravenös oder in den Schlauch einer laufenden intravenösen Infusion innerhalb einer halben Minute.
Nach Untersuchungen ist die tumorhemmende Wirkung von Vincristin als Einzelsubstanz geringer als jene von Adriblastin (6, 42, 43, 54, 82).

4.5 Eine prophylaktische Chemotherapie bei fehlenden Fernmetastasen wurde nicht durchgeführt. Diese wird von einigen Autoren befürwortet (65, 78).

5. RADIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN

5.1 Für die Beurteilung des Erfolges der zytostatischen Therapie stellte die Röntgenuntersuchung neben der klinischen Untersuchung ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel dar. Ihre Aussagefähigkeit bei der Beobachtung der Metastasen an Größe, Zahl und Lokalisation war von erheblicher Bedeutung für die Gültigkeit unserer Ergebnisse.

5.2 Die Anfertigung und Auswertung der Röntgenbilder und Szintigramme erfolgte in der den Patienten betreuenden Klinik. Dies war in den meisten Fällen die Medizinische Klinik der Ludwig Maximilians - Universität München, Klinik Bad Trissl.

5.3 Die Entwicklung der Organmetastasen während des Krankheitsverlaufes wurde durch folgende Teiluntersuchungen der Organuntergruppen dargestellt:

Organe:	Teiluntersuchungen:
Knochen	Schädel, Halswirbelsäule, Brustwirbelsäule, Lendenwirbelsäule, Becken, Rippen, obere Extremität, untere Extremität
Lunge	Rundherde, Lymphangiosis carcinomatosa, Pleuraerguß
Leber, Gehirn	Rundherde

5.4 Das Zusammenfassen einzelner Skelettabschnitte ermöglichte eine bessere Übersicht und Beurteilung:

- Schädel
- Wirbelsäule (Hals-, Brust-, Lendenwirbelsäule)
- Brustbein und Rippen
- Kreuzbein und Becken
- Obere Extremität (Handskelett, Radius, Ulna, Humerus, Scapula, Clavicula)
- Untere Extremität (Fußskelett, Tibia, Fibula, Femur)

5.5 Bei der radiologischen Befundsicherung bestand oft die Schwierigkeit, aus einer Befundkonstellation von Form, Größe, Dichte und Lokalisation eines verdächtigen Bezirkes eine zuverlässige Aussage zu treffen.
In unserer Untersuchung wurden deshalb nur solche Veränderungen im Sinne eines pathologischen Geschehens gewertet, deren Verdacht sich in der Folge weiterer Röntgenaufnahmen erhärten ließ. Bei vermuteter Metastase wie auch bei gesichertem Befund bildete die vergleichende Beurteilung der Röntgenbilder zu vorhergehenden Aufnahmen die Voraussetzung für unsere Verlaufsbeobachtung der Erkrankung. Röntgenberichte, in denen jener Vergleich zum Vorbefund nicht erfolgte, konnten somit nicht für unsere Studie verwertet werden.

5.6 Für die Lungenuntersuchung war in vielen Fällen das Übersichtsbild im frontalen und seitlichen Strahlengang zur Beurteilung ausreichend. Zur genaueren Lokalisation und Abgrenzung bestimmter Thoraxteile oder pathologischer Veränderungen wurden Schrägaufnahmen mit Durchleuchtungskontrolle am stehenden oder liegenden Patienten hergestellt. Falls nach diesen Maßnahmen noch keine genaue Abklärung möglich war, erfolgte eine Tomographie des interessierenden Bereiches. Erschwert wurde die Suche nach Lungenmetastasen durch die Tatsache, daß diese oft erst ab einem Durchmesser größer als einen Zentimeter auf dem einfachen Übersichtsbild erkennbar sind (87). Die technische Leistungsfähigkeit stellte somit einen begrenzenden Faktor bei der Diagnosestellung dar.

5.7 Die Beurteilung des Skelettsystems erfolgte meist durch eine Röntgenaufnahme in zwei Ebenen. Zur genaueren Abklärung waren gelegentlich Ziel- bzw. Drehaufnahmen oder Aufnahmen im schrägen, tangentialen und axialen Strahlengang erforderlich.
Die Tomographie diente zur Erkennung von feineren Veränderungen bei ungenügender Aussage der Übersichtsaufnahmen.
Die Skelettszintigraphie stellte eine empfindliche Methode zur Erfassung von Knochenmetastasen im Frühstadium dar. Dabei sind Metastasen oftmals 3 - 4 Monate vor dem Nachweis röntgenologischer Veränderungen sichtbar (58). Bei Metastasennachweis sowohl im Szintigramm als auch im Röntgenbild durfte mit hoher Wahrscheinlichkeit das Vorliegen von Metastasen angenommen werden. Bei positivem Szintigramm und negativem röntgenologischen Befund mußte um so mehr die Verlaufsbeobachtung in die Beurteilung einbezogen werden (86). Bei fehlenden klinischen Symptomen darf bei bekanntem Primärtumor und positivem Skelettszintigramm, jedoch negativem röntgenologischen Befund in ungefähr 90 % das Vorliegen von Knochenmetastasen angenommen werden (26). Dies spricht für den Einsatz des Szintigramms als eine Möglichkeit der genauen Untersuchung (86). Da hiermit das gesamte Skelettsystem untersucht wurde, konnte besonders die Anzahl der Tumormetastasen erkannt werden. Die Bewertung der Größenausdehnung des Tumorbefalls erfolgte jedoch stets durch das Röntgenbild.

5.8 Die Leber wurde durch die Szintigraphie und Sonographie untersucht. Metastatische Veränderungen waren dabei weniger durch die Größenänderung als durch die Änderung der Metastasenzahl belegbar.

5.9 Für die Erkennung von Hirnmetastasen nahm die Szintigraphie sowohl als Vorfelduntersuchung als auch zur Kontrolluntersuchung nach medikamentöser Maßnahme eine zentrale Stellung ein. Dabei mußte deren Größe mindestens zwei Zentimeter betragen, um erkennbar zu sein. Die szintigraphische Nachweiswahrscheinlichkeit liegt bei 90 %.(57).

6. KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN

6.1 Hautveränderungen durch Carcinombefall benötigten im Rahmen unserer Studie die Beobachtung ihres Verlaufes bezüglich Zahl und Größe.
Im Krankenblatt erfolgte deren Beschreibung meist durch kurze Notizen. Insbesondere bei sich stark ändernden Befunden wurde eine Photographie bzw. eine graphische Darstellung angefertigt.

6.2 Das Lokalrezidiv wurde ähnlich den Hautveränderungen durch die Beobachtung der Ausdehnung und den Tastbefund beurteilt. Eine Probeexzision ermöglichte die histologische Sicherung. Es wurde beschrieben, daß bei der Beurteilung der Tumorgröße durch den Kliniker die Ausdehnung kleinerer Tumoren häufig überschätzt, das Ausmaß größerer Tumoren jedoch unterschätzt wird (84).

6.3 Die Beurteilung der Lymphknoten erfolgte durch den Tastbefund. Dies erforderte eine große Erfahrung. Mit Zuordnungsdifferenzen der Untersucher mußte gerechnet werden. Es darf die Anzahl metastatisch befallener Lymphknoten nach Beurteilung durch den Kliniker meist geringer angenommen werden als nach Beurteilung durch den Pathologen (84). Nach Untersuchungen bestanden bei Patienten ohne Tastbefund in bereits 36 % der Fälle mikroskopisch metastatisch befallene Lymphknoten. 75 % der Patienten mit tastbaren Lymphknoten hatten bereits einen oder mehrere Lymphknoten metastatisch befallen (84).

6.4 Ein direkter Zusammenhang zwischen den Blutwerten wie weiße und rote Blutzellen, alkalische Phosphatase und Calcium mit der Entwicklung der Metastasen durfte nicht angenommen werden (84).

7. UNTERSUCHUNG DES ALLGEMEINZUSTANDES

7.1 Schwierigkeiten ergaben sich bei der Dokumentation des Allgemeinzustandes des Patienten. Um verwertbare Parameter zu erhalten, verfolgten wir Schmerzen, Leistungsfähigkeit und Gewicht des Patienten. Diese wurden durch subjektive und objektive Kriterien in unterschiedlicher Bewertung erfaßt. Während der Schmerz weitgehend von dem Empfinden des Patienten sowie dem Ermessen des Arztes abhängig war, konnte das Gewicht durch wöchentliches Wiegen festgestellt und damit zahlenmäßige Werte gewonnen werden. Bei der Beurteilung der Leistungsfähigkeit wurde versucht, neben der subjektiven Einschätzung des Arztes objektive Kriterien zu finden. Dies erfolgte durch die Verwendung des Schemas nach Karnofsky.

7.2 Der Schmerz konnte nur durch die Mitteilung des Patienten selbst über seine subjektiven Empfindungen in Ausmaß und Art beurteilt werden (48, 69). Unter Berücksichtigung der dadurch entstandenen Ungenauigkeit verzichteten wir in unserer Arbeit auf die Darstellung der zeitlichen Verhältnisse des Schmerzes (z. B. kolikartig, dauernd) und seiner verschiedenen Formen (z. B. dumpf, stechend). Es war unser Ziel, anstelle der Schmerzqualität zu erfassen, ob Schmerzen bestanden oder nicht und ob sie zu- oder abnahmen.

Schwierigkeiten entstanden durch:

- die unterschiedliche Reaktion der Patienten auf ihre Schmerzen
- die Möglichkeit der nicht exakten Erfassung des Schmerzes im Krankenblatt
- die Interpretation der Schmerzmitteleintragungen und Schmerzschilderungen im Krankenblatt.

Da in unserer retrospektiven Studie für die Beurteilung des Schmerzes nur das Krankenblatt zugänglich war, nicht jedoch der Patient, bildete dieses die Grundlage unserer Auswertung.
Neben den eingetragenen Notizen verfolgten wir die verabreichten Analgetika nach Art, Menge und Häufigkeit der Verordnung. Gegeben wurde häufiger Fortral, Valcron und Develin, seltener Contradol, Dolviran, Novalgin, Gelonida, Neurotrat und Dolo Neurobion.
Die Möglichkeit falscher Schlußfolgerungen durch fehlerhafte Eintragungen des Personals sowie durch die Gewöhnung des Patienten an die Schmerzmittel mußte bedacht werden. Dies war jedoch als Ausnahme anzusehen. Zudem mußte der Schmerz stets in Zusammenhang mit der Psyche des Patienten gesehen werden. Bei den durch Tumormetastasen verursachten Schmerzen konnte angenommen werden, daß die somatische Komponente bei der auch zu bedenkenden psychosomatischen Schmerzentstehung dominierte (38). Dadurch konnte eine Korrelation der Schmerzmittel zu den mit großer Wahrscheinlichkeit metastasenbedingten Schmerzen vorausgesetzt werden (38). Schmerzen durch Zytostatikanebenwirkungen konnten in unserer Statistik weitgehend eliminiert werden, da eine Auflistung der Schmerzmittel im Krankenblatt die Untersheidung komplikationsbedingter und tumorbedingter Schmerzen ermöglichte.

7.3 Bei der Beurteilung der Leistungsfähigkeit des Patienten war die Abhängigkeit des Arztes von dessen Angaben geringer. Es bestanden festgelegte Kriterien nach dem Schema von Karnofsky. Darin wird folgende Einteilung der Leistungsfähigkeit getroffen:

100 % normal, keine Beschwerden, keine Krankheitszeichen
90 % unbeschränkte Tätigkeit, geringfügige Symptome
80 % normale Tätigkeit mit Anstrengung
70 % arbeitsunfähig, kann sich selbst versorgen
60 % braucht gelegentlich Hilfe
50 % braucht Krankenpflege, kann aufstehen
40 % bettlägrig
30 % Krankenhausaufenthalt nötig
20 % aktive Behandlung nötig um das Leben zu erhalten
10 % moribund

Häufig wurde von den behandelnden Ärzten die Leistungsfähigkeit zu Beginn und Ende der Zytostatikatherapie oder des Krankenhausaufenthaltes im Sinne des Schemas nach Karnofsky festgelegt. In den übrigen Fällen konnte die Beurteilung des Befindens durch den Arztbrief und das Krankenblatt auf Grund von Beschreibungen erfolgen.
Erwähnt sei die durch Nebenwirkungen der Zytostatikatherapie bedingte Leistungsminderung.
Die Leistungsfähigkeit als das Ergebnis von Situation und Persönlichkeitsstruktur konnte durch eine psychische Reaktion des Patienten auf seine Erkrankung nicht unwesentlich beeinflußt werden. Das Wissen um die Diagnose und die Schwierigkeit bezüglich der Kosmetik nach der Brustamputation bedeuteten oftmals eine große seelische Belastung.
Dargelegt ist in unserer Studie jener prozentuale Anteil der Patienten, die sich nach Einordnung in das Schema nach Karnofsky in ihrer Leistungsfähigkeit verbesserten, gleich blieben oder verschlechterten.

7.4 Die Messung des Körpergewichtes erfolgte in wöchentlichen Abständen. Da eine Gewichtsänderung durch eine Vielzahl von retrospektiv nur schwer erkennbaren Faktoren möglich war, konnte keine strenge Korrelation des Körpergewichtes zum Verlauf der Tumorkrankheit aufgestellt werden (39). Dennoch war durch die Gewichtskontrollen in gewissem Umfang eine Schlußfolgerung auf das Allgemeinbefinden des Patienten möglich, da der Krebs und seine Metastasen als konsumierende Krankheit zu einer Tumorkachexie mit extremer Gewichtsabnahme führen konnte.

Nicht tumorbedingte Ursachen für eine Gewichtsabnahme waren vor allem Nebenwirkungen durch die Zytostatikatherapie wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoen sowie verminderte Nahrungsaufnahme durch Mund- und Racheninfektionen. Eine Gewichtszunahme konnte durch Ödembildung bei Herzinsuffizienz bedingt sein.

Wie die Leistungsfähigkeit und der Schmerz war die Gewichtsänderung nur beschränkt als Verlaufsparameter und damit für die Schlußfolgerung auf die Wirksamkeit der Zytostatikabehandlung verwertbar. Die statistische Erfassung des Allgemeinzustandes war daher nur unvollkommen möglich.

8. DOSIERUNG VON VINCRISTIN UND ADRIBLASTIN

8.1 Für die Beurteilung des Therapieerfolges wurden nur jene Patienten berücksichtigt, deren verabreichte Gesamtdosis von Adriblastin mindestens 100 mg, die von Vincristin mindestens 2 mg betrug. Ein Unterschreiten dieser Menge würde nach unserer Meinung nicht den vollen Effekt der Zytostatikawirksamkeit wieder geben. Eine feste Korrelation der verabreichten Dosis von Adriblastin zur Dosis von Vincristin bestand nicht, da häufig Dosisreduktionen nur eines der beiden Zytostatika infolge von Nebenwirkungen durchgeführt wurden.

8.2 Das folgende Schema diente als Grundlage unserer Behandlung:

1. Tag 0,025 mg/kg Körpergewicht Vincristin i.v.
2. Tag 1,0 mg/kg Körpergewicht Adriblastin i.v.
   (frühestens 24, spätestens 36 Stunden nach Vincristin Applikation)

Eine Wiederholung dieses 2 Tage umfassenden Wochenzyklus sollte alle 8 Tage erfolgen, die Beurteilung des Therapieerfolges nach 6 Wochenzyklen.

8.3 Bei gastrointestinalen Symptomen wurde folgende Dosisreduktion von Adriblastin durchgeführt:

Dosisreduktion auf	Erbrechen	Durchfälle
75 % der berechneten Dosis	+	o
50 % der berechneten Dosis	+/o	+
keine Therapie	+	+

8.4 Bei neurologischen Symptomen wurde folgende Dosisreduktion von Vincristin durchgeführt:

Dosisreduktion auf	Parästhesie	Kraft	Reflex
50 % der berechneten Dosis	leicht	normal	normal
absetzen, Velbe 0,05 mg/kg KG	mittel	red.	red.
kein Velbe, kein Vincristin	schwer	stark red.	kein

8.5 Bei hämatologischer Toxizität wurde folgende Dosisreduktion von Adriblastin durchgeführt:

Dosisreduktion auf	Leukozyten	Thrombozyten
75 % der berechneten Dosis	3 - 4000	75 - 100000
50 % der berechneten Dosis	2 - 3000	50 - 75000
keine Therapie	- 2000	- 50000

9. NEBENWIRKUNGEN VON VINCRISTIN UND ADRIBLASTIN

9.1 Vincristin und Adriblastin verursachten bei der zytostatischen Behandlung charakteristische Nebenwirkungen. Da bei unseren Patienten eine Kombinationstherapie durchgeführt wurde, war es nötig, die dem einzelnen Zytostatikum zuzuordnende Nebenwirkung zu kennen. Hierdurch konnte durch eine gezielte Dosisreduktion oder einen Wechsel des Medikamentes einer unerwünschten Entwicklung häufig begegnet werden.

9.2 Zur Dokumentation der aufgetretenen Nebenwirkungen dienten uns die im Krankenblatt aufgeführten Eintragungen und teilweise jene Medikamente, welche den Patienten zur Behandlung der unerwünschten zytostatischen Nebenwirkung gegeben wurden. Berücksichtigt werden mußte die Möglichkeit der Überlagerung von Nebenwirkungen durch bereits bestehende Vorerkrankungen. Um diese Fehlerquelle auszuschließen, fanden jene Medikamente in unserer Studie keine Berücksichtigung, welche bereits vor der Zytostatikatherapie verabreicht wurden. Zusätzliche Informationen lieferte ein während der zytostatischen Behandlung gesondert angelegter Befundbogen.

9.3 Chrakteristische Nebenwirkungen (6, 15, 19, 41, 44, 46, 64, 68, 73, 74, 75, 76) von Vincristin und Adriblastin waren:

Vincristin : Periphere Neurotoxizität mit Parästhesien und Areflexie; selten Fieber Muskelschwäche, Haarausfall, mäßige Knochenmarkstoxizität

Adriblastin : Fieber, Stomatitis, Haarausfall, erhebliche Depression des Knochenmarks, Darmstörungen mit Gastroenteritis, Anorexie, Nausea, Erbrechen.

9.4 Übelkeit und Erbrechen waren häufig ein Zeichen von Toxizität durch Adriblastin. Aus diesem Grunde bestand bisweilen die Notwendigkeit einer Dosisreduktion. Verabreicht wurden überwiegend Antiemetika sowie sedierende Medikamente.

9.5 Mund- und Racheninfekte waren oft bedingt durch eine Leukopenie mit Immunschwäche durch Zytostatika. Selten zwangen schwere Erscheinungen wegen der damit verbundenen Schmerzen und verminderter Nahrungsaufnahme zur Therapieunterbrechung. Neben Schmerzmitteln wurden Antimykotika sowie lokal pflegende Mittel verabreicht.

9.6 Fieber und Infektionen verschiedener Art waren ebenfalls eine Folge der allgemein verminderten Abwehrlage des Organismus. Diese Erscheinungen waren bei keinem unserer Patienten lebensbedrohend. Febrile Reaktionen zeigten meist eine spontane Besserung und waren nur von kurzer Dauer.

9.7 Haarausfall bedeutete für die Patienten vor allem eine psychische Belastung. Obwohl auch bei totaler Alopezie bei einem Weiterführen der Behandlung ein Nachwachsen der Haare zu erwarten war, wurde aus kosmetischen Gründen in allen Fällen eine Perücke verordnet.

9.8 Neurotoxizität durch Vincristin konnte ein sehr verschiedenartiges Beschwerdebild verursachen wie leichte Gefühllosigkeit, Kribbeln und Taubheit besonders in den Fingerkuppen bis zu starker Schmerzhaftigkeit mit zunehmender Muskelschwäche. Ebenso war die betroffene Körperregion in Größe und Lokalisation stark wechselnd. Toxische Symptome des Zentralnervensystems im Sinne von Somnolenz oder Koma traten nicht auf. Mundtrockenheit und Obstipation waren teilweise eine Folge der Polyneuropathie.

9.9 Knochenmarkdepression als gefährliche und häufig auftretende Erscheinung benötigte die ständige Kontrolle der Blutwerte von Hämoglobin, Leukozyten und Thrombozyten. Eine gewisse Depression wurde als Zeichen für eine ausreichende Dosierung der Zytostatika angesehen. Die Unterschreitung einer Mindestzahl von Blutkörperchen jedoch stellte die absolute Indikation zur Therapiepause dar. Berücksichtigt werden mußte die Möglichkeit einer verminderten Knochenmarkproduktion durch die Grundkrankheit bei teilweise durch Myelotomie verifizierter Knochenmarksinfiltration.

9.10 Vor Beginn der zytostatischen Behandlung mußte die kurative und palliative Therapiemöglichkeit erwogen werden. Abzuklären war die Möglichkeit des Auftretens schwerer Nebenwirkungen bei einer Tumorrückbildung mit dem Ziel einer Verbesserung des Befindens. Ein Therapieeinsatz mit der hohen Wahrscheinlichkeit einer lebensverlängernden Wirkung bei weitgehender Beschwerdefreiheit galt auch bei größeren Nebenwirkungen als gerechtfertigt. Eine Therapie palliativen Charakters mit Beschwerdebesserung ohne Verlängerung des Lebens bedurfte der durchdachten Indikation. Hierbei kam der Verbesserung der Lebensqualität eine größere Bedeutung zu als der Wahrscheinlichkeit einer Lebensverlängerung. Dies erforderte von dem behandelnden Arzt eine große klinische Erfahrung und genaue Kenntnis des einzelnen Krankheitsfalles.
Dahingestellt sei die Frage nach einer Rechtfertigung des Zytostatikaeinsatzes bei starken Nebenwirkungen und geringer Aussicht auf eine lebensverlängernde Wirkung in dem Verantwortungsbewußtsein, durch eine entsprechende Hilfeleistung selbst die geringste Chance einer Heilung zu nutzen, und sei dies nur, um den Patienten den Wunsch zu erfüllen, für sie alles zu tun.

10. BEURTEILUNG DER METASTASENENTWICKLUNG UNTER DER ZYTOSTATISCHEN THERAPIE MIT VINCRISTIN UND ADRIBLASTIN

10.1 Die Einordnung der Metastasenentwicklung erfolgte in die drei Kategorien der Zunahme (Progressio), des Gleichbleibens (No change) und der Abnahme (Regressio).

10.2 Eine graphische Darstellung diente zur Veranschaulichung dieser Verläufe.
Die Abszisse bildete die Zeit in Tagen vor, während und nach der Zytostatikatherapie. Die Ordinate zeigte die Veränderung der Metastasen bei den einzelnen Zeitpunkten der apparativen Untersuchungen der Röntgenaufnahmen und Szintigramme im Vergleich zum Ausgangswert vor oder zu Beginn der Behandlung.
Die Metastasen aller befallenen Organe eines Patienten wurden in einem einzigen Diagramm untereinander in bestimmter Reihenfolge aufgetragen. Dadurch wurde ein besserer Vergleich ermöglicht.
Die Metastasenänderung eines Organs wurde dadurch veranschaulicht, daß bei Zunahme der Metastasen zu einem Zeitpunkt b gegenüber einem früheren Vergleichszeitpunkt a dieser Wert b um eine Maßeinheit (0,5 cm) höher aufgetragen wurde als a, bei Gleichbleiben der Metastasen auf gleicher Höhe wie a, entsprechend bei Abnahme der Metastasen um eine Einheit tiefer als a.
Die sich daraus ergebenden Markierungspunkte im Diagramm wurden der besseren Übersicht wegen durch Linien verbunden. Diese Linien entsprachen nicht unbedingt dem tatsächlichen Metastasenverlauf zwischen zwei Zeitpunkten a und b. Dargestellt wurde durch sie vielmehr die Tendenz der Entwicklung der Metastasen.

10.3 Die Befunde des Röntgenbildes, nicht die der Szintigramme, wurden in die graphische Darstellung eingetragen. Hierbei ergab sich wegen der unterschiedlichen Aussagefähigkeit beider Untersuchungsmethoden die Schwierigkeit, szintigraphische Befunde mit röntgenologischen zu korrelieren. Zudem waren die Zeiträume zwischen den Röntgenaufnahmen meist erheblich kürzer als bei den Szintigrammen. Dies ermöglichte eine bessere Verlaufskontrolle der metastatischen Entwicklung mit Hilfe der röntgenologischen Untersuchung.

10.4 Die Aufgabe der Szintigramme in unserer Auswertung war neben dem Einsatz bei der Beurteilung von Hirn- und Lebermetastasen sowohl die Aufdeckung neuer Metastasen des Skeletts als auch die Bestätigung von im Röntgenbild erkennbarer Metastasen. Insbesondere galt dies bei röntgenologisch schwierig zu diagnostizierenden Metastasen wie z. B. in Sternum und Scapula (13). Bei nicht eindeutiger Änderung des Röntgenbefundes wurden szintigraphische Befunde, sofern Szintigramme angefertigt wurden, mit in die Bewertung des Röntgenbefundes einbezogen. Bei fehlendem Szintigramm wurde eine Verlaufsänderung der Metastasen im Sinne der Zunahme, des Gleichbleibens oder der Abnahme nur bei eindeutigem Röntgenbefund konstatiert. Dieser mußte nach dem Augenschein als " sehr wahrscheinlich " bzw. " sicher " einzustufen sein. Dadurch konnte das Vortäuschen einer überhöhten Wirksamkeit der zytostatischen Therapie weitgehend vermieden werden.

10.5 Die Beurteilung der Metastasenänderung wurde unter der zytostatischen Behandlung erst dann ermöglicht, wenn sowohl zu Beginn als auch zum Zeitpunkt der maximalen tumorbeeinflussenden Wirkung dieser Therapie eine röntgenologische und szintigraphische Untersuchung angefertigt wurde. Jene Zuordnung dieser Untersuchung zur durchgeführten Behandlung bestand jedoch bei unseren Patienten aus organisatorischen Gründen nur selten.

Die radiologischen Untersuchungen entstanden vielmehr meist ohne feste zeitliche Ordnung auf Grund von Änderung der Beschwerden, manchmal auch schematisch zu Beginn und Ende der Zytostatikatherapie. Dies erschwerte zusätzlich die statistische Auswertung der Beurteilung des Therapieerfolges beim einzelnen Patienten sowie den Vergleich der Patienten untereinander in deren Ansprechen auf die Behandlung.
Um dennoch eine sinnvolle Aussage zu ermöglichen, mußte bei vielen Patienten die Metastasenentwicklung zum Zeitpunkt des Therapieendes durch Extra- und Intrapolation erschlossen werden (83). Das bedeutet, daß Aussagen von röntgenologischen oder szintigraphischen Untersuchungen verschiedener Zeitpunkte auf einem bestimmten Zeitpunkt bezogen wurden. Dies ließ die Bildung vergleichbarer Parameter zu. Zwar war der Zeitpunkt maximaler Zytostatikawirkung hiermit nicht mit Sicherheit erfaßt, doch kann davon ausgegangen werden, daß sich die Tendenz der Metastasenentwicklung bereits zu einem Zeitpunkt deutlich abzeichnete, an dem die Zytostatikawirkung möglicherweise noch nicht ihren Höhepunkt erreicht hatte. Dieses Problem ist jedoch allen retrospektiven Studien gemein.

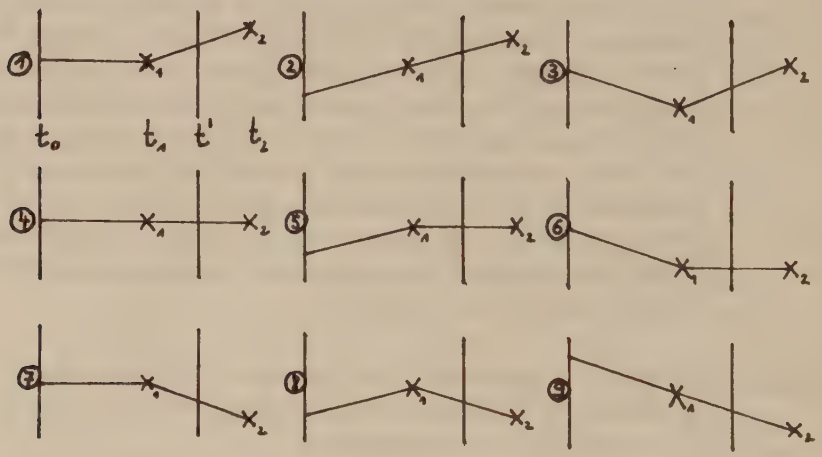
10.6 Im einzelnen ermöglichte das Diagramm folgende Aussagen:

- Datum und Zeitabstand der jeweiligen klinischen und radiologischen Untersuchungen
- Befallene Organe eines Patienten durch Metastasen sowie die Änderung der Metastasen in einem bestimmten Zeitraum in Zunahme, Gleichbleiben, Abnahme und Neuauftreten
- Vergleichende Beurteilung des Metastasenverlaufes in den jeweilig befallenen Organen eines Patienten
- Vergleichende Beurteilung der Änderung der Metastasen an Größe und Zahl bei verschiedenen Patienten
- Beginn und Ende der Zytostatikatherapie

Nicht erkennbar waren, methodisch bedingt:

- Tatsächliche Metastasenänderung an Größe und Zahl zwischen zwei klinischen oder radiologischen Untersuchungen
- Tatsächlicher Verlauf der Metastasenänderung an Größe und Zahl zwischen zwei klinischen oder radiologischen Untersuchungen
- Das subjektive Befinden des Patienten als dessen Beeinträchtigung durch metastatisch bedingte Beschwerden

10.7 Folgende Verläufe der Metastasen waren denkbar:



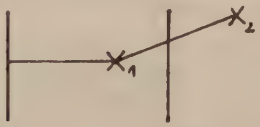
t_0 = Beginn der zytostatischen Behandlung
t' = Ende der zytostatischen Behandlung
x_1 und t_1 = zum Zeitpunkt t_1 angefertigtes Röntgenbild x_1
x_2 und t_2 = zum Zeitpunkt t_2 angefertigtes Röntgenbild x_2

Die Beurteilung der Graphiken 2, 4, 9 ist weitgehend eindeutig im Sinne der Zunahme, des Gleichbleibens und der Abnahme der metastatischen Entwicklung. Die übrigen Fälle benötigen eine nähere Betrachtung. Dies soll die Graphik 1 als für die übrigen Fälle repräsentativ verdeutlichen:
Dazu wandert der Zeitpunkt der Untersuchung (Röntgenaufnahme bzw. Szintigramm) x_1 von einem gedachten Zeitpunkt bei Therapieende nach links. x_2 liegt dabei stets deutlich nach Ende der Zytostatikatherapie.

Fall a : x_1 liegt auf, kurz vor oder kurz nach t'

Ergebnis : Das Verhalten der Metastasen während des Zeitraumes der zytostatischen Behandlung ist gleichbleibend. Zunahme nach Therapieende.

Fall b : x_1 liegt deutlich vor t'



Ergebnis: Das Verhalten der Metastasen während des Zeitraumes der zytostatischen Behandlung ist überwiegend zunehmend. Der ansteigenden Tendenz während der zweiten Therapiehälfte wird eine größere Bedeutung beigemessen als dem anfänglich stationären Verhalten.

Fall c : x_1 liegt auf, kurz vor oder kurz nach t_0 .

Ergebnis : Das Verhalten der Metastasen während des Zeitraumes der zytostatischen Behandlung ist zunehmend.

10.8 Für die Beurteilung des Metastasenverlaufes einer bestimmten Organmanifestation in den Knochen, der Lunge und der Haut bildete die Betrachtung der Metastasenentwicklung des betreffenden Organs bei jedem einzelnen Patienten eine Vorbedingung. Untersucht werden sollte die Beeinflußbarkeit der Metastasen in Knochen, Lunge und Haut auf deren unterschiedliches Ansprechen bei zytostatischer Therapie.

Für die Beurteilung der Knochenmetastasen eines Patienten wurden zunächst die Skelettabschnitte Schädel, Wirbelsäule, Becken, Rippen, obere und untere Extremität gesondert auf deren Metastasenverlauf untersucht. Die sich dabei ergebenden Teilergebnisse ermöglichten eine Bewertung der Skelettmetastasen als Organmanifestation des einzelnen Patienten.

Das Verhalten der Metastasen von Knochen, Lunge und Haut war vor dem Zytostatikaeinsatz nicht immer insgesamt zunehmend. Eine sich vergrößernde Lungenmetastase beispielsweise stellte bei einem Patienten die Indikation zur Zytostatikabehandlung auch bei stationären Verhalten seiner Knochenmetastasen dar.

Daraus ergab sich bei der Beurteilung der Zytostatikawirksamkeit die Notwendigkeit der Berücksichtigung jener Entwicklungstendenz der Metastasen vor Therapiebeginn. Eine Abnahme der Metastasen unter Vincristin und Adriblastin bei zuvor zunehmender Tendenz entsprach sicherlich einer größeren Zytostatikawirksamkeit als eine Abnahme bei zuvor gleichbleibender Entwicklung.

Der zur Darstellung des Verhaltens der Metastasen vor Therapiebeginn betrachtete Zeitraum umfaßte die Spanne von zwei Monaten vor Therapiebeginn bis zum Beginn der Behandlung. Es konnte die Metastasenentwicklung aller Patienten in diesem Zeitraum verfolgt werden.
Eine Bewertung der Organmetastasen nach Beeinträchtigung des Befindens der Patienten erfolgte nicht. Andernfalls würde die Gültigkeit unserer Untersuchung nicht mehr gegeben sein, da subjektive Beurteilungen eine nicht objektivierbare Komponente darstellen.

Der Metastasenverlauf in den Organen Knochen, Lunge und Haut wurde wie folgt beurteilt :

Zunahme der metastatischen Entwicklung eines Organs bedeutete das Wachstum einer einzelnen Metastase (Größe) und / oder das Auftreten von neuen Metastasen (Zahl)

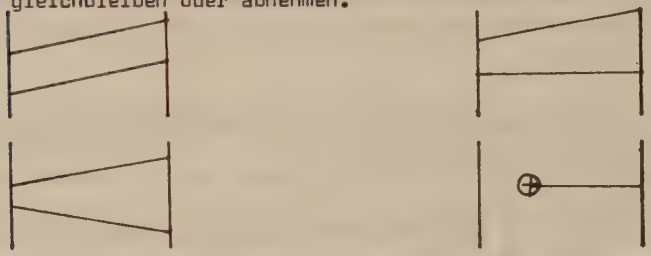
Gleichbleiben bedeutete keine Veränderung an Größe und Zahl

Abnahme bedeutete einen Rückgang an Größe und / oder Zahl, wobei einer der beiden Parameter gleichbleibend, nicht aber zunehmend sein durfte.

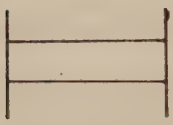
10.9 Die Entwicklung der Gesamtmetastasen eines Patienten ohne Unterteilung nach Organmanifestationen seiner Metastasen ermöglichte den Vergleich des Metastasenverlaufes der Patienten zueinander. Die Verlaufstendenz der einzelnen Organmetastasen bei einem bestimmten Patienten bildete die Grundlage für die Einordnung aller seiner Metastasen in die drei Kategorien der Zunahme, des Gleichbleibens und der Abnahme.

Unabhängig von der Organmanifestation wurde der Verlauf aller bei einem Patienten vorhandenen Metastasen wie folgt beurteilt :

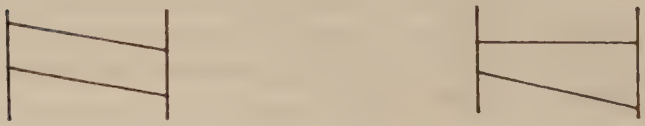
Zunahme des Metastasenverlaufes bei einem Patienten bedeutete die nachweisbare Vergrößerung einer oder mehrerer Metastasen der befallenen Organe und / oder das Auftreten neuer Metastasen. Die übrigen Metastasen konnten dabei an Zahl und / oder Größe gleichbleiben oder abnehmen.



Gleichbleiben des Metastasenverlaufes bedeutete die unveränderte Größe und Zahl der vorhandenen Metastasen.



Abnahme des Metastasenverlaufes bedeutete die Verminderung an Größe und / oder Zahl aller vorhandenen Metastasen oder eines Teiles der Metastasen bei Gleichbleiben der übrigen Metastasen. Dabei durften keine Metastasen neu auftreten.



11. CHARAKTERISTIK DES PATIENTENGUTES

11.1 Seitenlokalisation der Ablatio bzw. der Tumorentfernung

Der operative Eingriff erfolgte ausschließlich an der rechten Brust bei 24 Patienten (47 % der Patienten), ausschließlich an der linken Brust bei 19 Patienten (37 % der Patienten). Beidseitig erfolgte die Ablatio bzw. die Tumorentfernung bei 8 Patienten (16 % der Patienten), davon zuerst rechtsseitig bei 6 Patienten, zuerst linksseitig bei 2 Patienten.

11.2 Methode des operativen Vorgehens

Mit Ausnahme eines Patienten, bei welchem wegen ausgedehnter Metastasierung auf eine Ablatio verzichtet wurde, erfolgte bei allen übrigen Fällen kurz nach Diagnosestellung ein operativer Eingriff an der vom Tumor befallenen Brust.
Das operative Verfahren bestand bei einem geringen Teil der Patienten in einer radikalen Mastektomie mit Entfernung der Mamma mit musculus pectoralis major und minor sowie Ausräumung des axillären Fett-, Lymph- und Bindegewebes in toto (13, 84). Eine Mammateilresektion als Exstirpation des suspekten Knotens sowie des darüberliegenden Hautareals erfolgte nur in einem Fall. Überwiegend angewendet wurde die eingeschränkte Radikaloperation mit Entfernung der Brustdrüse und Ausräumung der Axilla unter Erhalt der Brustmuskeln.

11.3 Ovarausschaltung

Die Ovarausschaltung erfolgte bei den Patienten vor bis 5 Jahre nach der Menopause mit Östrogenaktivität. Sie wurde sowohl radiologisch als auch operativ wegen des sicheren und schnellen Wirkungseintrittes durchgeführt (79). Die Größe der ovariellen Östrogenproduktion konnte durch den Vaginalabstrich (Proliferationsgrad des Epithels) und der Östrogenmenge im 24 Stunden Urin festgestellt werden.
Eine Ovarausschaltung bestand bei 38 Patienten (73 %), davon durch Bestrahlung bei 30, durch Operation bei 8 Patienten.
Von einer Ovarausschaltung wurde abgesehen, wenn innerhalb des Zeitraumes von 5 Jahren nach der Menopause keine Östrogenaktivität festgestellt wurde oder die Menopause länger als 5 Jahre zurücklag. Die Zahl der Patienten ohne Ovarausschaltung betrug 14 (27 %). Vereinzelt wurde die vorgeschlagene Ovarausschaltung von Patienten abgelehnt. Der Zeitraum der Ovarausschaltung bis zum Beginn der zytostatischen Behandlung war länger als 3 Monate. Bei 76 % der Patienten betrug der Zeitraum 5 Jahre und weniger.
Der Zeitraum zwischen der Ovarausschaltung und dem Beginn der zytostatischen Behandlung betrug im einzelnen :

Zeitraum (Jahre)	Patientenzahl
weniger 1	18
1 bis 2	8
3 bis 5	6
6 bis 10	6
größer 10	4

11.4 Medikamentöse Vorbehandlung

Die hormonelle und chemotherapeutische Vorbehandlung wurde teils einzeln, teils kombiniert angewendet. Dabei erfolgte eine Berücksichtigung des Alters der Patienten, des Zeitabstandes zur Menopause, der Östrogenproduktion sowie Art der Metastasierung.
Unter der Voraussetzung einer mindestens dreimonatigen Verabreichung des Medikamentes und seinem Absetzen mindestens drei Monate vor Beginn der Zytostatikatherapie ergab sich bei unseren Patienten folgendes Bild der Verordnung (46) :

Medikamentengruppe	Medikament	Patientenzahl
Androgene	Fludestrin	15
	Masterid	23
	Testoviron	3
Gestagene	Clinovir	9
	Primolut Nor	6
Zytostatika	Endoxan	14
	Methotrexat	13
	5- Fluorouracil	3
	Proresid, Leukeran, Ixothen, Velbe	22
	Vincristin, Adriblastin	
Corticoide	Ultracorten, Decortin, Ultralan	14
	Urbason, Prednison	

11.5 Radiologische Vorbehandlung

Die Bestrahlungstherapie richtete sich nach dem Sitz des Tumors, seiner histologischen Struktur und Größe, dem Vorhandensein von Metastasen und Rezidiven sowie deren Ausdehnung und nicht zuletzt nach dem Alter und Allgemeinzustand der Patienten.
Eine präoperative Bestrahlung erfolgte bei 4 Patienten. Ihr Ziel war die Umwandlung eines primär inoperablen Tumors in einen operablen, die Verminderung der Tumoraussaat bei der Operation durch eine Schädigung der Tumorzellen sowie die Erfassung der gesamten und oft nicht bekannten Tumorausdehnung in der Brust und zugehöriger Regionen (81).
Die postoperative Bestrahlung umfaßte die Thoraxwand und die regionalen Lymphknotenstationen in der Axilla, meist auch retrosternal und supraclavikulär, mit der Absicht der Zerstörung der Tumorzellen in Lymphbahnen und Lymphknoten. Sie wurde bei 40 Patienten durchgeführt, 3 der Patienten wurden auch präoperativ bestrahlt.
Die Bestrahlung lokaler Rezidive und Fernmetastasen war bei 32 Patienten nötig.
Die palliative Strahlentherapie von Fernmetastasen diente dem temporären Stillstand des Tumorwachstums und der Besserung des Allgemeinzustandes. Sie wurde bei zahlreichen Patienten durchgeführt.

11.6 Alter der Patienten bei Ablatio

Eine wesentliche Zahl der Patienten (63 %) befand sich in der Altersgruppe von 40 bis 54 Jahren. Es bestand im einzelnen folgende Altersverteilung der Patienten bei der Ablatio mammae :

Alter (Jahre)	Patientenzahl
bis 34	3
35 bis 39	3
40 bis 44	14
45 bis 49	12
50 bis 54	6
55 bis 59	6
60 bis 64	2
65 bis 69	4
70 bis 74	1

11.7 Zeitraum zwischen Ablatio mammae und Beginn der Zytostatikabehandlung

Bei 2 Patienten erfolgte die Ablatio nach Beginn der Zytostatikatherapie, bei einem Patienten keine Ablatio wegen ausgedehnter Metastasierung bei Diagnosestellung.
68 % der Patienten wurden innerhalb von 5 Jahren nach der Ablatio zytostatisch behandelt.
Dabei zeigte sich folgende Unterteilung des Zeitraumes zwischen Ablatio und Beginn der Zytostatikatherapie bei unseren Patientengut :

Zeitraum (Jahre)	Patientenzahl
kleiner 1	4
1 bis 2	11
3 bis 5	21
6 bis 10	13
größer 10	4

11.8 Dauer der zytostatischen Behandlung

Dauer (Wochen)	Hormonelle Zusatzbehandlung			Gesamt
	Keine	Clinovir	Fludestrin	
	n	n	n	n
bis 6	11	6	7	24
6 bis 8	12	1	0	13
8 bis 10	10	1	0	11
10 bis 12	4	1	0	5
12 bis 14	3	0	1	4

In die Tabelle eingetragen ist die Anzahl der Patienten (n).
Die von uns angestrebte Therapiegesamtdauer von 6 Wochen konnte bei 24 Patienten eingehalten werden (42 %).
Eine Verlängerung der Behandlungsdauer war sowohl durch Dosisreduktion als auch wegen Therapiepause bedingt.

11.9 Dosierung von Vincristin und Adriblastin

Gesamtdosis Vincristin (mg)	Hormonelle Zusatzbehandlung			Gesamt
	Keine	Clinovir	Fludestrin	
	n	n	n	n
2 bis 4	5	3	2	10
4 bis 6	3	1	0	4
6 bis 8	13	1	3	17
8 bis 10	10	4	3	17
10 bis 12	7	0	0	7
12 bis 14	2	0	0	2

Gesamtdosis Adriblastin (mg)	Hormonelle Zusatzbehandlung			Gesamt
	Keine	Clinovir	Fludestrin	
	n	n	n	n
100 - 200	7	4	2	13
200 - 300	14	4	4	22
300 - 400	15	1	1	17
400 - 500	3	0	0	3
500 - 600	1	0	1	2

Eingetragen in die beiden Tabellen ist die Anzahl der Patienten (n).

11.10 Anzahl der Zyklen zytostatischer Stoßtherapie

Anzahl der Zyklen	Hormonelle Zusatzbehandlung			Gesamt
	Keine	Clinovir	Fludestrin	
	n	n	n	n
2	2	4	1	7
3	1	0	1	2
4	6	0	0	6
5	9	0	2	11
6	16	4	3	23
7	1	1	0	2
8	4	0	0	4
9	0	0	1	1
12	1	0	0	1

Eingetragen in die Tabelle ist die Anzahl der Patienten (n). Die von uns gewünschte Anzahl von 6 Therapiezyklen wurde in 23 Fällen (40 %) erreicht. Eine Erhöhung der Zykluszahl war meist bedingt durch eine niedrige Dosierung im Einzelzyklus wegen aufgetretener Nebenwirkungen, eine Verminderung der Zykluszahl durch Therapieabbruch bei deutlich reduziertem Allgemeinzustand der Patienten sowie bei erheblichen Nebenwirkungen.

12 ORGANLOKALISATION DER METASTASEN ZU BEGINN DER ZYTOSTATIKABEHANDLUNG

12.1 Knochenmetastasen

91 % der von uns zytostatisch behandelten Patienten zeigte einen metastatischen Befall des Skelettsystems. Hierbei bestand folgende prozentuale Verteilung :

Metastasenlokalisation	prozentuale Häufigkeit
Schädel	58
Rippen und Brustbein	69
Obere Extremität	44
Wirbelsäule	87
Becken	85
Untere Extremität	65

Hingewiesen sei auf die häufige Lokalisation der Metastasen in der Wirbelsäule und im Becken.

Bei dem Vorliegen von Knochenmetastasen zeigte sich folgende Häufigkeit der Organmitbeteiligung von Lunge, Leber und Haut :

Metastasenlokalisation	prozentuale Häufigkeit
Knochen mit Lunge	40
Knochen mit Lunge und Leber	13
Knochen mit Lunge, Leber und Haut	4
Knochen mit Leber	19
Knochen mit Haut	21
Knochen mit Lunge und Haut	13
Knochen mit Leber und Haut	6

Auffallend ist die Häufigkeit des gleichzeitigen metastatischen Befalles des Knochens und der Lunge.

12.2 Lungenmetastasen

46 % der von uns zytostatisch behandelten Patienten hatten einen metastatischen Befall der Lunge. Es zeigte sich folgende Häufigkeit der Organmitbeteiligung von Knochen, Leber und Haut :

Metastasenlokalisation	Häufigkeit (Prozente)
Lunge und Knochen	79
Lunge und Leber	25
Lunge und Haut	29

Auffallend ist der große Anteil der Patienten (79 %) mit Metastasen im Skelettsystem beim Vorliegen von Lungenmetastasen.

12.3 Lebermetastasen

17 % der von uns zytostatisch behandelten Patienten hatten einen metastatischen Befall der Leber. Es zeigte sich folgende Häufigkeit der Organmitbeteiligung von Knochen, Lunge und Haut :

Metastasenlokalisation	Häufigkeit (Prozente)
Leber und Knochen	100
Leber und Lunge	67
Leber und Haut	33

Beim Vorliegen von Lebermetastasen bestanden in allen Fällen zusätzlich Knochenmetastasen.

12.4 Hautmetastasen

29 % der von uns zytostatisch behandelten Patienten hatten einen metastatischen Befall der Haut. Es zeigte sich folgende Häufigkeit der Organmitbeteiligung von Knochen, Lunge und Leber :

Metastasenlokalisation	Häufigkeit (Prozente)
Haut und Knochen	73
Haut und Lunge	47
Haut und Leber	20

Beim Vorhandensein von Hautmetastasen wurden Knochenmetastasen häufig, Lebermetastasen seltener und Lungenmetastasen in ungefähr der Hälfte der Fälle beobachtet.

13 ERGEBNISSE DER ZYTOSTATISCHEN BEHANDLUNG MIT VINCRISTIN UND ADRIBLASTIN

13.1 Entwicklung der Knochenmetastasen

13.1.1. Metastasenstatus bei Therapieende

Es bestand eine Zunahme der Metastasen bei 59 %, ein Gleichbleiben bei 32 % und eine Abnahme bei 9 % der Fälle.

Metastasenstatus	Hormonelle Zusatzbehandlung						Gesamt	
	Keine		Clinovir		Fludestrin			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Zunahme	17	53	5	71	6	75	28	59
Gleichbleiben	11	34	2	29	2	25	15	32
Abnahme	4	13	0	0	0	0	4	9

13.1.2 Metastasenstatus drei Monate nach Therapieende

Es bestand eine Zunahme der Metastasen bei 51 %, ein Gleichbleiben bei 44 % und eine Abnahme bei 5 % der Fälle.

Metastasenstatus	Hormonelle Zusatzbehandlung			Gesamt
	Keine	Clinovir	Fludestrin	
	%	%	%	%
Zunahme	54	34	57	51
Gleichbleiben	46	66	14	44
Abnahme	0	0	29	5

13.1.3 Metastasenstatus bei Therapieende unter Berücksichtigung der zuvor bestehenden Verlaufstendenz der metastatischen Entwicklung

Der betrachtete Zeitraum umfaßte zwei Monate vor Therapiebeginn bis zum Anfang der Behandlung. Bei 39 Patienten ließ sich bei Therapiebeginn eine rasche Progredienz der metastatischen Entwicklung nach klinischen und radiologischen Kriterien nachweisen, bei 7 Patienten war die Progredienz nur gering ausgeprägt. Es zeigte sich dabei folgendes Behandlungsergebnis :

Metastasenstatus	Rasche Progredienz bei Therapiebeginn		Geringe Progredienz bei Therapiebeginn	
	n	%	n	%
Zunahme	24	62	4	57
Gleichbleiben	11	28	3	43
Abnahme	4	10	0	0

13.2 Entwicklung der Lungenmetastasen

13.2.1 Metastasenstatus bei Therapieende

Es bestand eine Zunahme der Metastasen bei 20 %, ein Gleichbleiben bei 44 % und eine Abnahme bei 36 % der Fälle.

Metastasenstatus	Hormonelle Zusatzbehandlung						Gesamt	
	Keine		Clinovir		Fludestrin			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Zunahme	4	27	1	20	0	0	5	20
Gleichbleiben	7	46	2	40	2	40	11	44
Abnahme	4	27	2	40	3	60	9	36

13.2.2 Metastasenstatus drei Monate nach Therapieende

Es bestand eine Zunahme der Metastasen bei 24 %, ein Gleichbleiben bei 43 % und eine Abnahme bei 33 % der Fälle.

Metastasenstatus	Hormonelle Zusatzbehandlung			Gesamt
	Keine	Clinovir	Fludestrin	
	%	%	%	%
Zunahme	28	40	0	24
Gleichbleiben	36	60	40	43
Abnahme	36	0	60	33

13.3 Entwicklung der Hautmetastasen

13.3.1 Metastasenstatus bei Therapieende

Es bestand eine Zunahme der Metastasen bei 50 %, ein Gleichbleiben bei 25 % und eine Abnahme bei 25 % der Fälle.

Metastasenstatus	Hormonelle Zusatzbehandlung						Gesamt	
	Keine		Clinovir		Fludestrin			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Zunahme	3	34	4	67	1	(100)	8	50
Gleichbleiben	2	22	2	33	0	0	4	25
Abnahme	4	44	0	0	0	0	4	25

13.3.2 Metastasenstatus drei Monate nach Therapieende

Es bestand eine Zunahme der Metastasen bei 17 %, ein Gleichbleiben bei 50 % und eine Abnahme bei 33 % der Fälle.

Metastasenstatus	Hormonelle Zusatzbehandlung			Gesamt
	Keine	Clinovir	Fludestrin	
	%	%	%	%
Zunahme	0	25	(100)	17
Gleichbleiben	43	75	0	50
Abnahme	57	0	0	33

13.4 Metastasenentwicklung ohne Aufschlüsselung nach Organen

Die Beurteilung des Metastasenverlaufes nach Zunahme, Gleichbleiben und Abnahme erfolgte sowohl kurz nach Verabreichung des letzten Therapiezyklus als auch nach drei Monaten nach beendeter Zytostatikabehandlung.
Es zeigte sich folgendes Ergebnis :

13.4.1 Metastasenstatus bei Therapieende

Es bestand eine Zunahme der Metastasen bei 56 %, ein Gleichbleiben bei 23 % und eine Abnahme bei 21 % der Fälle.

Metastasenstatus	Hormonelle Zusatzbehandlung						Gesamt	
	Keine		Clinovir		Fludestrin			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Zunahme	21	52	5	56	6	74	32	56
Gleichbleiben	10	25	2	22	1	13	13	23
Abnahme	9	23	2	22	1	13	12	21

13.4.2 Metastasenstatus drei Monate nach Therapieende

Es bestand eine Zunahme der Metastasen bei 53 %, ein Gleichbleiben bei 27 % und eine Abnahme bei 20 % der Fälle.

Metastasenstatus	Hormonelle Zusatzbehandlung			Gesamt
	Keine	Clinovir	Fludestrin	
	%	%	%	%
Zunahme	50	62	57	53
Gleichbleiben	31	38	0	27
Abnahme	19	0	43	20

13.5 Metastasenentwicklung in Relation zum Zeitraum zwischen der Ablatio und dem Beginn der zytostatischen Behandlung

Untersucht werden sollte die Frage nach einem bestehenden Zusammenhang zwischen der Wirksamkeit der beiden Zytostatika Vincristin und Adriblastin in ihrer tumorbeeinflussenden Wirkung und dem Zeitpunkt des Behandlungsbeginns nach der Ablatio.

Metastasenstatus in Größe und/oder Zahl bei Therapieende	Abstand zur Ablatio bei Therapiebeginn in Jahren		
	weniger 1 %	1 bis 2 %	3 bis 10 %
Zunahme	75	64	47
Gleichbleiben	25	18	35
Abnahme	0	18	18

13.6 Änderung der tumorbedingten Schmerzen unter zytostatischer Behandlung

Bei 57 Fällen zytostatischer Behandlung bestanden tumorbedingte Schmerzen bei Behandlungsbeginn. Keine Schmerzbesserung bzw. Schmerzzunahme zeigte sich in 37 %, Schmerzabnahme in 63 % der untersuchten Fälle.

Schmerzen	Hormonelle Zusatzbehandlung			Gesamt
	Keine	Clinovir	Fludestrin	
	%	%	%	%
Besserung	62	56	75	63
keine Besserung bzw. Verschlechterung	38	44	25	37

13.6.1 Gering ausgeprägte tumorbedingte Schmerzen bei Behandlungsbeginn bestanden in 23 Fällen. Dabei wurden Schmerzmittel nicht regelmäßig, sondern lediglich bei Bedarf verabreicht. Keine Schmerzbesserung sowie Schmerzzunahme zeigte sich in 22 %, Schmerzabnahme in 78 % der untersuchten Fälle.

13.6.2 Stark ausgeprägte tumorbedingte Schmerzen bei Behandlungsbeginn bestanden in 34 Fällen. Mittelstarke und starke Schmerzmittel wurden regelmäßig verabreicht.
Keine Schmerzbesserung sowie Schmerzzunahme zeigte sich in 47 %, Schmerzabnahme in 53 % der Fälle.

13.7 Verhalten der Leistungsfähigkeit unter der zytostatischen Behandlung

Die Leistungsfähigkeit wurde bei jedem Patienten unter Zugrundelegung der Einteilung nach Karnofsky zu Beginn und Ende der Zytostatikabehandlung untersucht.
Bei 57 beurteilten Fällen bestand eine Zunahme der Leistungsfähigkeit in 39 %, ein Gleichbleiben in 40 % und eine Abnahme in 21 % der Patienten.

Karnofskyindex	Hormonelle Zusatzbehandlung			Gesamt
	Keine	Clinovir	Fludestrin	
	%	%	%	%
Besserung	38	33	50	39
Gleichbleiben	45	34	25	40
Verschlechterung	17	33	25	21

13.8 Nebenwirkungen der zytostatischen Therapie

Die folgende Aufstellung zeigt die am meisten aufgetretenen Nebenwirkungen in ihrer prozentualen Häufigkeit im Vergleich zur Gesamtzahl der behandelten Patienten :

Art der Nebenwirkung	Häufigkeit (%)
Übelkeit, Erbrechen	77
Stomatitis	60
Harnwegsinfekt, allgemeiner fieberhafter Infekt	37
Haarausfall	90
Neuropathie	65
EKG Veränderungen	33
Erhebliche Knochenmarkdepression	35

14 DISKUSSION DER ERGEBNISSE DER ZYTOSTATISCHEN BEHANDLUNG MIT VINCRISTIN UND ADRIBLASTIN

Betrachtet wird hierbei der Status der Metastasen bei Ende der zytostatischen Therapie (Zunahme, Gleichbleiben und Abnahme) sowie das weitere Verhalten der Metastasen bie drei Monate nach Therapieende (Verschlechterung, Unverändert und Verbesserung). Dabei erfolgt eine Unterteilung in Patienten ohne hormonelle Zusatzbehandlung, Zusatzbehandlung mit Clinovir sowie Zusatzbehandlung mit Fludestrin.
Bleibt die Unterscheidung nach fehlender oder vorhandener hormoneller Zusatzbehandlung unberücksichtigt, ergibt sich folgende Entwicklung der Metastasen in den Organen Knochen, Lunge und Haut :

Verhalten der Metastasen	Lunge %	Haut %	Knochen %
Zunahme	20	50	59
Gleichbleiben	44	25	32
Abnahme	36	25	9

Eingetragen in die Tabelle ist der prozentuale Anteil der Patienten. Auffallend ist die gute Remissionsrate der metastatisch befallenen Lunge. Die in der Literatur angeführten guten Ergebnisse bei der Behandlung der Knochenmetastasen bestätigten sich bei unseren Untersuchungen nicht. Erklärend hierfür könnte sein, daß bei 85 % der Patienten mit Knochenmetastasen zu Beginn der Zytostatikabe-Handlung eine rasche Progredienz der Knochenmetastasen bestand. Damit waren für den Behandlungserfolg ungünstige Voraussetzungen gegeben.

14.1 Entwicklung der Knochenmetastasen

14.1.1 Bei Therapieende bestanden keine deutlichen Unterschiede des Status der Metastasen bei fehlender hormoneller Zusatzbehandlung und bei Zusatzbehandlung mit Clinovir oder Fludestrin. Eine Zunahme der Metastasen an Größe und/oder Zahl trat bei mehr als der Hälfte der Gesamtzahl der Patienten auf (59 %).

14.1.2 In dem dreimonatigen Zeitraum nach Therapieende zeigte sich eine Verbesserung der Entwicklung der Metastasen. Eine Zunahme der Metastasen an Größe und/oder Zahl bestand jetzt bei 51 % der Patienten. Dies war bedingt durch die günstigere Metastasenentwicklung bei den Patienten mit hormoneller Zusatzbehandlung. Unverändert blieb das Verhalten der Metastasen bei fehlender hormoneller Zusatzbehandlung.

14.1.3 Bei rascher Progrdienz der Metastasen bei Therapiebeginn bestand am Ende der Zytostatikabehandlung eine Zunahme der Metastasen an Größe und/oder Zahl bei 62 % der Patienten. Erwartungsgemäß zeigte sich bei geringer Progredienz der Metastasen bei Therapiebeginn eine wenn auch nur gering ausgeprägt günstigere Entwicklung zum Zeitpunkt des Therapieendes. Eine Zunahme der Metastasen bestand hier bei 57 % der Patienten.

14.2 Entwicklung der Lungenmetastasen

14.2.1 Bei Therapieende war der Metastasenstatus bei den Patienten ohne hormonelle Zusatzbehandlung ungünstiger (Zunahme bei 27 %) als bei jenen mit Zusatzbehandlung durch Clinovir (Zunahme bei 20 %). Unter Fludestrin bestand keine Zunahme der Entwicklung der Metastasen an Größe und/oder Zahl.

14.2.2 In dem dreimonatigen Zeitraum nach Therapieende bestand insgesamt eine unveränderte Tendenz der Entwicklung der Metastasen. Eine Verschlechterung des Metastasenverhaltens zeigte sich unter der Zusatzbehandlung mit Clinovir, ein unveränderter Befund mit Fludestrin sowie eine Verbesserung bei fehlender hormoneller Zusatzbehandlung.

14.3 Entwicklung der Hautmetastasen

14.3.1 Bei Therapieende war bei unseren Patienten bei fehlender hormoneller Zusatzbehandlung eine günstigere Entwicklung der Metastasen an Größe und/oder Zahl erkennbar als bei jenen Patienten mit Zusatzbehandlung durch Clinovir. Eine Zusatzbehandlung durch Fludestrin bestand nur bei einem Patienten. Das Verhalten der Metastasen war hierbei zunehmend.

14.3.2 In dem dreimonatigen Zeitraum nach Therapieende zeigte sich eine Verbesserung der Entwicklung der Metastasen sowohl bei fehlender hormoneller Zusatzbehandlung wie auch bei Zusatzbehandlung mit Clinovir. Bei dem Patienten mit Fludestrin als hormonelle Zusatzbehandlung bestand weiterhin eine Befundverschlechterung.

14.4 Entwicklung der Metastasen ohne Aufschlüsselung nach Organen

14.4.1 Bei Therapieende war der Status der Metastasen bei den Patienten ohne hormonelle Zusatzbehandlung ähnlich jenen mit Zusatzbehandlung durch Clinovir. Im Vergleich hierzu bedingte die Zusatzbehandlung mit Fludestrin eine geringere Remissionsrate. Bei Betrachtung der Gesamtzahl der Patienten konnte in ungefähr der Hälfte der Fälle ein Gleichbleiben bzw. eine Abnahme der Metastasen an Größe und/oder Zahl erreicht werden.
Die Ursache für die schlechteren Therapieergebnisse bei Zusatzbehandlung mit Clinovir, insbesondere mit Fludestrin, im Vergleich zu den Ergebnissen bei nicht hormonell behandelten Patienten lag im wesentlichen in der unterschiedlichen Indikation zur Zytostatikabehandlung : Die Indikation zu einer hormonellen Zusatzbehandlung war vor allem bei einem rasch fortschreitenden Tumorwachstum gegeben. Dies bedingte bei jenen Patienten mit hormoneller Zusatzbehandlung als ein selektiertes Patientengut einen schlechteren Erfolg der Behandlung im Vergleich zu nicht hormonell zusatzbehandelten Patienten. Bei der Interpretation der Behandlungsergebnisse in Hinblick auf eine Indikation zur hormonellen Zusatzbehandlung muß somit berücksichtigt werden, daß bei den Patienten mit Zusatzbehandlung häufig ein rasches Tumorwachstum bestand.

14.4.2 In dem dreimonatigen Zeitraum nach Therapieende bestand insgesamt eine Verbesserung des Verhaltens der Metastasen. Dies zeigte sich insbesondere bei Zusatzbehandlung mit Fludestrin sowie bei fehlender hormoneller Zusatzbehandlung.

14.5 Beurteilung der Entwicklung der Metastasen in Relation zum Zeitraum zwischen der Ablatio und dem Beginn der zytostatischen Behandlung

Es bestätigte sich der durch die klinische Erfahrung zu erwartende geringere Behandlungserfolg bei einem kurzen Intervall zwischen der Ablatio und dem Beginn der Zytostatikabehandlung (79). Entsprechend erfolgte bei den Patienten mit frühzeitigem Zytostatikaeinsatz die umgehende Zytostatikatherapie gerade wegen eines rasch progredienten Tumorwachstums.
Bei einem mehrere Jahre dauernden Intervall war ein besserer Behandlungserfolg zu beobachten. Hierbei war die Progredienz des Tumorwachstums als geringer ausgeprägt anzunehmen.
Entsprechend müßte eine geringe oder fehlende Zytostatikawirksamkeit bei einem großen Intervall zwischen der Ablatio und dem Beginn der zytostatischen Therapie zu beobachten sein, ein besserer Therapieerfolg bei kürzerem Intervall. Gegen das korrelierende Verhalten von steigender Zytostatikawirksamkeit bei abnehmenden Intervall sprach der frühzeitige Einsatz der Zytostatika besonders bei malignen, rasch wachsenden metastasierenden Tumoren.
Weiterhin sprachen gegen eine Korrelation die verschiedenartige Histologie des Tumors, das unberechenbare, oft regellose Tumorwachstum, die unterschiedliche Ausgangspotenz und Ausgangsmenge der Tumorzellen, die individuell verschiedene Vorbehandlung (Hormone, Bestrahlungen), die unterschiedliche Zytostatikabehandlung (Menge, Dauer, Intervall), unbekannte Faktoren (Immunologie, Abwehrkraft, Allgemeinzustand) sowie die nicht zu erfassende stark variierende Zeitspanne von Beginn des Tumorwachstums bis zum Zeitpunkt der Entdeckung des Geschwulstes (4, 40, 50, 51, 77, 85, 86, 88, 89).

14.6 Beurteilung der Änderung der tumorbedingten Schmerzen unter zytostatischer Behandlung

Eine Besserung der tumorbedingten Schmerzen trat bei 63 % der Patienten ein. Die größte Wirkung zeigte sich bei Zusatzbehandlung mit Fludestrin (mit einer Erfolgsquote von 75 % der Patienten), die geringste bei Zusatzbehandlung mit Clinovir (56 % der Patienten). Fehlende hormonelle Zusatzbehandlung bedeutete eine Schmerzbesserung bei 62 % der Patienten. Unter Berücksichtigung der Schwierigkeiten einer Dokumentation der Schmerzen darf bei jenen prozentualen Angaben keine wesentlich unterschiedliche Beeinflussung des Schmerzes in Abhängigkeit von fehlender bzw. vorhandener hormoneller Zusatzbehandlung angenommen werden.

14.7 Beurteilung der Änderung der Leistungsfähigkeit unter zytostatischer Behandlung

Ähnlich der Schmerzänderung zeigten sich auch hierbei nur geringe Unterschiede in der Besserung des Karnofsky Index bei fehlender Zusatzbehandlung (38 % der Patienten), Zusatzbehandlung mit Clinovir (33 % der Patienten) und Zusatzbehandlung mit Fludestrin (50 % der Patienten). Es darf unter Beachtung der möglichen Verfälschung des Ergebnisses durch die einer retrospektiven Untersuchung eigenen Fehlermöglichkeiten bei der Erfassung der Leistungsfähigkeit auf keine wesentlich verschiedenartige Änderung geschlossen werden.

15 AUSBLICK AUF EINE PROSPEKTIVE STUDIE

15.1 Allgemeine Betrachtung

Die theoretisch bestehenden und sich in unserer Arbeit praktisch bestätigenden Schwierigkeiten einer retrospektiven Studie gaben durch die dabei gewonnene Erfahrung eine Anregung für die Planung einer prospektiven, kontrollierten Untersuchung. Diese zwar aufwendigere, methodisch jedoch schlüssigere Betrachtung zeichnet sich sowohl durch eine größere Vollständigkeit bei der Beobachtung am einzelnen Patienten als auch durch eine bessere Vergleichbarkeit der Patienten untereinander aus. Dies ermöglicht eine größere Zuverlässigkeit der Untersuchung. Bei sorgfälltiger und durchdachter Dokumentation bietet sich die Voraussetzung für gezielte medizinisch therapeutische Konsequenzen. Vermutungs- und Wahrscheinlichkeitsannahme werden durch wissenschaftliche Methoden belegbar mit der Fähigkeit, Therapiebedürftigkeit und Therapiemöglichkeit bei jedem Krankheitsfall weitgehend zu ermessen.

15.2 Vorschläge einer Verbesserung bei künftigen Untersuchungen

15.2.1 Vorbefunde

- Auswahl der Patienten nach gleichartigen Kriterien :
  Art der Mastektomie, Anzahl der metastatisch befallenen Lymphknoten, Ausdehnung des Primärtumors nach dem TNM-System, Art der befallenen Organe, Reserve des Knochenmarks, räumliche Möglichkeiten, Alter, bisherige Therapie mit detailliertem Festhalten der bisherigen Medikation, Bestrahlungen und Operationen (13, 63, 84).
- Histologische Klassifikation des Tumors (35, 84).

15.2.2 Befunde unter der Behandlung mit Zytostatika

- Allgemeinzustand und therapiebedingte Nebenwirkungen : Auswertung nach einheitlichen Parametern und sorgfälltige Beschreibung besonders der Ausgangslage und des Endbefundes (79).
- Radiologische und sonographische Untersuchungen : Beobachtung in regelmäßigen Zeitabschnitten mit Dokumentation durch Röntgen, Polaroid usw. zu Beginn und Ende der Behandlung. Erstellung genauer Kriterien für eine Verlaufsbeobachtung mit in Zahlen meßbarer Beschreibung der Änderung zum Vorbefund wie z. B. Remissionsrate und Dauer der Remission (79).

15.2.3 Erfolgskriterien :

- Einheitliche Definitionen von Zunahme, Gleichbleiben und Abnahme der Metastasen nicht nur qualitativ, sondern als Änderung der Ausdehnung in der Fläche und im Raum (15, 18, 46, 51, 63, 84).
- Einheitlicher Zeitpunkt der Erfolgsbeurteilung (46)
- Stratifikation der Studie zur sinnvollen Vergleichbarkeit der Erfolgskriterien nach einzelnen, gleichartigen Patientenmerkmalen mit großer Fallzahl und Beobachtungszeit über mehrere Jahre (13, 37).

16 ZUSAMMENFASSUNG

Ziel unserer Studie war die Entwicklung einer standardisierten Dokumentation für die Verlaufsbeobachtung beim metastasierenden Mammacarcinom sowie die retrospektive Beurteilung des Behandlungserfolges der beiden Zytostatika Vincristin und Adriblastin.

Die Untersuchung erfolgte durch eine Auswahl wesentlicher Daten bei 57 Patienten der onkologischen Abteilung der Münchener Universitätsklinik l.d. Isar.

Fehlerquellen bestanden in der Erfassung, Auswertung und Interpretation des vorhandenen Materials. Durch eine möglichst geringe Selektion des Patientengutes sollte eine Schlußfolgerung auf die tatsächliche Grundgesamtheit ermöglicht werden.

Die Zytostatika Vincristin und Adriblastin wurden als Kombinationstherapie im Sinne einer Stoßtherapie verabreicht. Angestrebt wurden sechs jeweils zwei Tage umfassende Wochenzyklen. Wegen Nebenwirkungen der Zytostatika waren bisweilen eine Verlängerung therapiefreier Intervalle sowie in seltenen Fällen ein Therapieabbruch notwendig. Berücksichtigung in unserer Studie fanden jedoch nur jene Patienten, deren Gesamtdosis von Adriblastin 100 mg, von Vincristin 2 mg betrug.

Für die Beurteilung der Zytostatikawirksamkeit bezüglich der Metastasenentwicklung an Größe und Zahl dienten Untersuchungen des Knochens, der Lunge und der Haut. Einbezogen wurde weiterhin der Allgemeinzustand des Patienten in seiner Leistungsfähigkeit, seinen tumorbedingten Schmerzen und seinem Körpergewicht.

Zeitpunkte der Beurteilung waren das Ende der verabreichten Zytostatikazyklen sowie drei Monate danach. Unterschieden wurde in Patienten ohne hormonelle Zusatzbehandlung sowie in jene mit hormoneller Zusatzbehandlung durch Clinovir oder Fludestrin.

Eine graphische Darstellung diente zur Veranschaulichung der Verläufe der einzelnen Organmetastasen in den Kategorien der Zunahme, des Gleichbleibens, der Abnahme und des Neuauftretens. Dadurch wurde eine vergleichende Beurteilung des Metastasenverhaltens in Knochen, Lunge und Haut beim einzelnen Patienten als intraindividueller sowie der Patienten untereinander als interindividueller Vergleich ermöglicht.

Die Relation zum Zeitraum zwischen der Ablatio mammae und dem Beginn der zytostatischen Behandlung ergab eine geringe tumorbeeinflussende Wirkung bei kurzem Intervall.

Bei den Knochenmetastasen bestand eine Zunahme unter Zytostatikabehandlung bei mehr als der Hälfte der Patienten. Wesentliche Unterschiede bei fehlender und vorhandener hormoneller Zusatzbehandlung ergaben sich nicht.

Die Entwicklung der Lungenmetastasen war ohne hormonelle Zusatzbehandlung ungünstiger im Vergleich zu jener bei Zusatzbehandlung mit Clinovir. Insgesamt wurde eine Zunahme der Metastasen in zwanzig Prozent der Fälle beobachtet.

Bei Hautmetastasen zeigte sich bei fehlender hormoneller Zusatzbehandlung ein günstigerer Verlauf. Insgesamt war ein Gleichbleiben und eine Abnahme der Metastasen in der Hälfte der Fälle erkennbar.

Eine Besserung der tumorbedingten Schmerzen trat bei sechzig Prozent der Patienten ein. Die größte Wirkung zeigte sich bei einer Zusatzbehandlung mit Fludestrin.

Die Leistungsfähigkeit entsprechend dem Karnofsky-Index zeigte nur geringe Unterschiede bei fehlender sowie bestehender hormoneller Zusatzbehandlung. Eine Besserung der Leistungsfähigkeit bestand bei vierzig Prozent der Patienten.

Die Entwicklung der Gesamtmetastasen beim einzelnen Patienten ohne Aufschlüsselung nach Organen ergab in ungefähr der Hälfte der Fälle eine Zunahme. Eine hormonelle Zusatzbehandlung erbrachte keine Besserung des Ergebnisses.

1 Ahmann,D.L., Bisel,H.F., Eagan,R.T., Edmonson,J.H., and Hahn,R.G.:
Controlled evaluation of adriamycin (NSC-123127) in patients with disseminated breast cancer.
Cancer Chemother. Rep. 58:877-882,1974

2 Ahmann,D.L.M., Bisel,H.F., Hahn,R.G., et al.:
Analysis of a multiple-drug program in the treatment of patients with advanced breast cancer utilizing 5-fluorouracil cyclophosphamide and prednisone with or without vincristine.
Cancer (Phila.), 36:1925-1935,1975

3 Barford,N.Ch.:
Kleine Einführung in die statistische Analyse von Meßergebnissen
Akademische Verlagsgesellschaft Frankfurt/Main,1970

4 Baum,M.:
The curability of breast cancer
British Medical Journal 21:439-442,Feb.1976

5 Billeter,E.P.:
Der praktische Einsatz von Datenverarbeitungssystemen
Springer Verlag Wien-New York,1968

6 Bisel,H.F.,MD:
Management of locally advanced and disseminated breast cancer - chemotherapy
Cancer 46:1079-1083,1980

7 Blumenschein,G.R., et al.:
Proceedings of the American Association for Cancer Research 15:193,1974

8 Bogden,A.E., Ebber,H.J., Taylor,D.J., and Gray,J.H.:
Comparative study of surgery, chemotherapy and immunotherapy alone and in combination on metastases of 13762 mammary adenocarcinoma
Cancer Research 34:1627-1631,1974

9 Bonadonna,G., Monfardini,S., Delena,M., et al.:
Clinical evaluation of Adriamycin, a new antitumor antibiotic
British Medical Journal 3:503-506,1969

10 Bonadonna,G., Monfardini,S., DeLena,M., et al.:
Phase I and reliminary phase II evaluation of adriamycin (NSC-123127)
Cancer Research 30:2572-2582,1970

11 Bonadonna,G., Monfardini,S., DeLena,M., et al.:
Clinical trials with adriamycin, results of a three-year study.
In: International Symposium on Adriamycin.
Carter,S.K., DiMarco,A., Ghione,M., et al. eds.
Springer Verlag New-York 139-152,1972

12 Bonadonna,G., Beretta,G., Tancini,G., Brambilla,C., Bajetta,G., DePalo,M., DeLean,F., Fossatibellani,M., Gasparini,P., Valagussa,P., and Veronesi,U.:
Adriamycin (NSC 123127) studies at the Instituto Nazionale Tumori,Milan
Cancer Chemother. Rep. 6:231-245,1975

13 Bonadonna,G., Brusamolino,M., Valagussa,B., Rossi,A., Brugnatelli,V., Brambilla,C., DeLena,M., Tancini,G., Bajetta,E., Musumeci,R., and Veronesi,U.:
Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operatable breast cancer
N. Eng. J. Med. 294:405-410,1976

14 Bond,W.H.:
The influence of various treatments on survival rates in cancer of the breast.
In: The Treatment of Carcinoma of the Breast-Proceedings of a Symposium held at Gonville & Caius College, Cambridge, 1967, Jarret,A.S.:
Ed. London, Excerpta Medica Foundation 24-39,1968

15 Brambilla,C., DeLena,M., Rossi,A., Valagussa,P., and Bonadonna,G.:
Response and survival in advanced breast cancer after two non-cross-resistant combinations
British Medical Journal 1:801-804,1976

16 Broder,LE, Tormey,DC:
Combination chemotherapy of carcinoma of the breast
Cancer Treat Rev. 1:183-203,1974

17 Brunner,K.W., Nagel,G.A.:
Internistische Krebstherapie
Springer Verlag Berlin, Heidelberg - New York,1976

18 Bull,J.M., Tormey,D.C., Li,S.H., Carbone,P.P., Falkson,G., Blom,J., Perlin,E., and Siomon,R.:
A randomized comparative trial of adriamycin versus methotrexate in combination drug therapy
Cancer 41:1649-1657,1978

19 Byfield,J.E.:
Adriamycin cardiotoxicity: a different hypothesis
Cancer Treat. Rep. 61:497-498,1977

20 Canellos,G.P., DeVita,V.T.,Jr., Gold,G.L., Chabner,B.S., Schein,P.S., and Young,R.C.:
Cyclical combination chemotherapy in the treatment of advanced breast cancer
British Medical Journal 1:218-220,1974

21 Canellos,G.P., DeVita,T.T.,Jr., Gold,G.L., Chabner,B.A., Chein,P.S., and Young,R.C.:
Combination for advanced breast carcinoma: Response and effect on survival
Ann. In. Med. 84:389-392,1976

22 Carbone,Paul P., Bauer,Madeline, Band,Pierre, and Tormey,Douglass
Chemotherapy of disseminated breast cancer
Cancer 39:2916-2922,1977

23 Carter,S.K., DiMarco,A., Ghione,M., Krakoff,J.H., Mathé,G.(Eds.):
International Symposium on Adriamycin
Springer Verlag Berlin,Heidelberg, New York,1972

24 Carter,S.K.:
Single and combination nonhormonal chemotherapy in breast cancer
Cancer (Philad.) 30:1543,1972

25 Carter,S.K.:
The chemical therapy of breast cancer
Semin Oncol 1:131-143,1974

26 Charkes,N.D., Sklaroff,D.M.:
Detection of occult metastases to bone by photoscanning with radioisotopes of strontium
In Progress in Clinical Cancer, vol.1, 1 st ed, I Ariel, Ed. New York, Grune and Stratton, Inc., 235-257,1965

27 Cooper,R.:
Combination chemotherapy in hormone resistant breast cancer
Proc. amer. Ass. Cancer Res. 10;15,1969

28 Cutler,S.J., Black,M.M., Mork,T., et al.:
Further observations on prognostic factors in cancer of the female breast
Cancer (Phila.), 24:653-667,1969

29 Dahl,W.N., Oftebro,R., Pettersen,E.O., and Brustad,T.:
Inhibitory and Cytotoxic Effects of Oncovin (Vincristine Sulfate) on Cells of Human Line NHIK 3025
Cancer Res., 36:3101-3105,1976

30 De Fronzo,G., Cambetta,R.A., and Lenaz,L.:
Distribution and metabolism of adriamycin in mice - Comparison with daunomycin
Rev. Eur. Etud. Clin. Biol. 16:572-576,1971

31 DeVita,V.T.,Jr., Young,R.C., and Canellos,G.P.:
Combination versus single agent chemotherapy: A review of the basis for selection of drug treatment of cancer
Cancer 35:98-110,1975

32 Eagan,R.T., Ahmann,D.L., Edmonson,J.H., Hahn,R.G., and Bisel,H.F.:
Controlled evaluation of the combination of adriamycin (NSC-123127), vincristine (NSC-67574), and methotrexate (NSC-740) in patients with disseminated breast cancer
Cancer Chemother. Rep. 6:339-342,1975

33 Easson,E.C.:
Post-operative radiotherapy in breast cancer
In Prognostic Factors in Breast Cancer. Proceedings of the 1st Tenovous Symposium
Cardiff. 1967. A. P. M. Forrest and P. B. Kunkler, Eds.
Edinburgh. Livingstone. 118-127,1968

34 Einar Wibe, Reidar Oftebro, Terje Christensen, Soren G. Laland, Erik O. Pettersen, and Tore Lindmo:
Inhibitory Effects of the New Mitotic Inhibitor 5-Chloropyrimidin-2-one and of Vincristine on Human Cells in Vitro
Cancer research 38:560-565,1978

35 Fis her,B., Slack,NH., Bross,IDJ., et al.:
Cancer of the breast: size of neoplasm and prognosis
Cancer 24:1071-1080,1969

36 Fisher,B., Slack,N.H., Cavanaugh,P.J., Gardner,B., Ravdin,R.G., and cooperating investigators:
Postoperative radiotherapy in the treatment of breast cancer - Results of the NSABP clinical trial
Ann. Surg. 172:711-732,1970

37 Fisher,B.:
Cooperative clinical trials in primary breast cancer - A critical appraisal
Cancer 31:1271-1286,1973

38 Frey,R.:
Schmerz und Schmerzbehandlung heute
Gustav Fischer Verlag Stuttgart - New York (1.Auflage),1977

39 Fritze,E., Wagner,G.:
Dokumentation des Krankheitsverlaufs
Schattauer Verlag Stuttgart - New York ,1969

40 Gershon-Cohen,J., Berger,S.M., and Klickstein,H.S.:
Roentgenography of breast cancer moderating concept of "biologic predeterminism"
Cancer 16:961-964,1963

41 Gilladoga,A.C., Manuel,C., Tan,C.C., Wollner,N., and Murphy,M.L.:
Cardiotoxicity of Adriamycin (NSC 123127) in children
Cancer Chemother. Rep. 6:209-214,1975

42 Goldenberg,I.:
Vinblastine sulphate therapy of women with advanced breast cancer
Cancer Chemother. Rep. 29:111-113,1963

43 Goldenberg,I.:
Vincristine therapy of women with advanced breast cancer
Cancer Chemother. Rep. 41:7-91,1964

44 Gottlieb,J.A., Lefrak,E.A., O`Bryan,R.M. and Burgess,M.A.:
Fatal adriamycin cardiomyopathy - Prevention by dose limitation
Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 14:88,1973 (abstr.)

45 Gottlieb,J.G., Bonnet,J.D., Hoogstraten,B., et al.:
Superiority of Adriamycin over oral nitrosoureas in patients with breast cancer
Cancer Chemother. Rep. 57:98,1973

46 Gottlieb,J.A.,MD, Saul E. Rivkan,MD, Stuart C. Spigel,MD, Barth Hoogstraten,MD, Robert M. O`Bryan,MD, Fred C. Delaney,MD, and Amnuay Singhakowinta,MD:
Superiority of Adriamycin over oral nitrosoureas in patients with advanced breast carcinoma
Cancer 33:519-526,1974 February

47 Gottlieb,J.A., et al.:
Adriamycin Review, EORTC International Symposium
European Press Medikon,1975

48 Hadorn,W., Karger,S.,:
Vom Symptom zur Diagnose
S. Karger Basel(Schweiz) - New York (6.Auflage), 1969

49 Helwig,B.:
Moderne Arzneimittel
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft MBH (4.Auflage),1972

50 Heuser,L.,MD, Spratt,J.S.,Jr.MD, Polk,Hirman C.,Jr.MD, and Buchanan Jerry,MD:
Relation between mammary cancer growth kinetics and the intervals between screenings
Cancer 43:857-862,1979

51 Heuser,L.,MD, Spratt,J.S.,MD, and Polk,Hirman C.,Jr.MD:
Growth rates of primary breast cancers
Cancer 43:1888-1894,1979

52 Himes,R.H., Kersey,R.N., Heller-Bettinger,I., and Samson,F.E.:
Action of the Vinca Alkaloids Vincristine, Vinblastine, and Desacetyl Vinblastine Amide on Microtubules in Vitro
Cancer Research 36:3798-3802,1976

53 Höpker,W.W.:
Das Problem der Diagnose und ihre operationale Darstellung in der Medizin
Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1977

54 Holland,J., Scharlav,C., Gailani,S., et al.:
Vincristine treatment of advanced cancer, a comparative study of 392 cases.
Cancer Research 33:1258-1264,1973

55 Hoogstraten,B., George,S.L., Samal,B., Rivkin,S.E., Costanzi,J.J., Bonnet,J.D., Thigpen,T., and Braine,H.:
Combination chemotherapy and adriamycin in patients with advanced breast cancer: A Southwest Oncology Group study.
Cancer 38:13-20,1976

56 Host,H., and Brennhovd,I.:
Combined surgery and radiotherapy vs. surgery alone in primary breast cancer.
In 10th International Cancer Congress, Houston, 1970
Chicago, Year Book, pp.603-604 (abstr.),1971

57 Hundeshagen,H.:
Radiologie
Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1978

58 Immich,H.:
Medizinische Statistik
F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart-New York,1974

59 International Union against Cancer, Committee on TNM Classification:
TNM Classification of Malignant Tumours. Second edition.
Geneva, International Union against Cancer,1974

60 Jones,SE, Durie,BGM, and Salmon,SE:
Cancer,36,90,1975

61 Jungi,W.F., Mayr,A.C., Smith,P., Nagel,G.A., Senn,H.J.:
Erste Erfahrungen mit Adriamycin, einem neuen zytotoxischen Antibiotikum, in der Kombinationstherapie maligner Tumoren.
Schweiz. Med. Wschr. 102,1213-1221,1972

62 Kärcher,K.H.:
Internistische Krebstherapie
Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York, 1976

63 Kenneth,D.Swenerton, Sewa,S.Legha, Terry Smith, Gabriel N. Hortobagyi, Edmund A. Gehan, Hwee-Yong Yap, JordanU. Gutterman, and George R. Blumenschein
Prognostic Factors in metastatic Breast cancer treated with combination chemotherapy
Cancer Research 39,1552-1562, May 1979

64 M.KHALIL Ali,MD, Alejandro Soto P.,MD, David Maroongroge,MSc, Soad Bekheit-Saad,MD,PHD, Aman U. Buzdar,MD, George R. Blumenschein, MD, Gabriel N. Hortobagyi,MD, Charles K. Tashima,MD, Charles L. Wiseman,MD, and C.C. Shullenberger,MD:
Electrocardiographic changes after adriamycin chemotherapy
Cancer 43:465-471,1979

65 Kholdin,S.A., Deemarsky,L.Y., and Bavly,J.L.:
Adjuvant long-therm cheomtherapy in complex treatment of operable breast cancer.
Cancer 33:903-906 (1974)

66 Koller,S., Wagner,G.:
Handbuch der medizinischen Dokumentation und Datenverarbeitung
F.K. Schattauer Verlag Stuttgart - New York 1975

67 Kuemmerle, H.P., Goossens,N.:
Klinik und Therapie der Nebenwirkungen
Georg Thieme Verlag Stuttgart (2.Auflage) 1973

68 Lefrak,E.A., Pitha,J., Rosenheim,S., and Gottlieb,J.A.:
A clinicopathological analysis of Adriamycin cardiotoxicity
Cancer 32:302-314,1973

69 Mac Bryde, Cyril Mitchell
Signs and Symptoms
B. Lippincott Company Philadelphia-Toronto (5.Auflage) 1970

70 Madoc-Jones,H., and Mauro,F.:
Interphase Action of Vinblastine and Vincristine: Differences in Their Lethal Action through the Mitotic Cycle of Cultured Mammalian Cells.
J. Cellular Physiol.,72:185-196,1968

71 Marsden,J.H.:
Mechanism of Action of the Vinca Alkaloids
In: I. Brodsky and S.B. Kahn (eds.),
Cancer Chemotherapy, Vol. 2,pp. 33-40 New York: Grune & Stratton,Inc.,1972

72 Middleman,E., Luce,J.K., and Frei,E.:
Clinical trials with Adriamycin
Cancer 28:844-850,1971

73 Minow,R.A., Benjamin,R.S., and Gottlieb,J.A.:
Adriamycin (NSC 123127) cardiomyopathy - An overview with determination of risk factors
Cancer Chemother. Rep. 6:195-201,1975

74 Minow,R.A., Benjamin,R.S., Lee,E.T., and Gottlieb,J.A.:
Adriamycin cardiomyopathy - risk factors
Cancer 39:1397-1402,1977

75 Myers,C.E., McGuire,W.P., Liss,R.H., Ifrim,I., Grotzinger,K., and Young,R.C.:
Adriamycin: the role of lipid peroxidation in cardiac toxicity and tumor response
Science, 197:165-167,1977

76 Nagel,G.A.:
Neuere Zytostatika: Bleomycin und Adriamycin
Therapeutische Umschau, Band 30, Heft 9, 657-662,1973

77 Nagel,G.A.:
Zur Indikation der Chemo- und Hormontherapie des Mammafrühkarzinoms
Radiologia clin., 44:341-349,1975

78 Nissen-Meyer,R.:
Is prophylactic use of hormonal therapy or cytostatic chemotherapy beneficial in the outcome for breast cancer?
In Griem, Jensen, Ultmann and Wissler Breast cancer: a challenging problem, Recent results in cancer research, vol. 42,pp.122-129 (Springer, Berlin 1973)

79 Obrecht,J.P., Nagel,G.A.,Mayr,C.A.:
Die Hormon- und Chemotherapie des metastasierenden Mammakarzinoms der Frau
Schweiz. Rundschau Med.:63,109-114,1974

80 O'Bryan,R.M., Luce,J.K., Talley,R.W., et al.:
Phase II evaluation of Adriamycin in human neoplasia
Cancer 32:1-8,1973

81 Prosnitz,L.R., and Goldenberg,I.S.:
Radiation therapy as primary treatment for early stage carcinoma of the breast
Cancer 35:1587-1596,1975

82 Rainey,John M.,MD, Jones,Stephen E.,MD, and Salmon,Sydney E.,MD.:
Combination chemotherapy for advanced breast cancer utilizing Vincristine, Adriamycin, and Cyclophosphamide (VAC)
Cancer 43:66-71,1979

83 Reich,T.:
Idee und Praxis der medizinischen Statistik
Hans Huber Verlag, Bern-Stuttgart,1964

84 Segaloff,Albert,MD,Chairman
Identification of breast cancer patients with high risk of early recurrence after radical mastectomy
Cancer 42:2809-2826,1978

85 Sklaroff,D.M., and Sterling,J.A.:
Delayed appearance of metastasis from carcinoma of breast.
Surgery 37:838-839,1955

86 Sklaroff,Robert B.,MD, and Sklaroff,David M.,MD.:
Bone metastases from breast cancer at the time of radical mastectomy as detected by bone scan
Cancer 38:107-111,1976

87 Spratt,J.S.,Jr., and Spratt,T.L.:
Rates of growth of pulmonary metastases and host survival
Ann. Surg. 159:161-171,1964

88 Spratt,J.S.,Jr.:
Growth kinetics in mammary cancer.
In Secondary Spread in Breast Cancer,Vol.3,
New Aspects of Breast Cancer,B.A.Stoll,Ed.London,
William Heineman Medical Books,1977

89 Steckler,R.M., and Martin,R.G.:
Prolonged survival in untreated breast cancer
Am. J. Surg. 126:111-113,1973

90 Tan,C., Etchubanas,E., Wollner,N., et al.:
Adriamycin, an antitumor antibiotic, in the treatment of neoplastic disease
Cancer 32:9-17,1973

91 Tormey,D.C.:
Single agent chemotherapy and comparisons with combination therapy in advanced breast cancer
Ann. Intern. Med., 86:790-791,1977

92 Weidner,Kurt
Krebs, Praxis seiner Diagnose und Therapie
Hippokrates Verlag Stuttgart (2.Auflage),1974

LEBENSLAUF

Als zweites von vier Geschwistern wurde ich am 6.12.1952 in Zwiesel/Bayer.Wald geboren. Mein Vater war Beamter, meine Mutter Ärztin. Sie starb, als ich sieben Jahre alt war.

In München, wohin mein Vater versetzt worden war, besuchte ich die Volksschule und anschließend das Klenze-Gymnasium, wo ich 1972 das Abitur ablegte. Danach studierte ich an der Ludwig-Maximilians-Universität München Medizin. Im Oktober 1979 erhielt ich die Approbation.

Vom 1.11. 1979 bis 5.1.1981 war ich Assistenzarzt auf der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Aichach. Anschließend leistete ich den 15-monatigen Grundwehrdienst als Stabsarzt am Bundeswehrkrankenhaus München ab. Dabei war ich vom 1.4.1981 bis 31.3.1982 auf der Inneren Abteilung, nachdem ich vorher zwei Monate auf der Orthopädischen Abteilung tätig gewesen war. Von Anfang April 1982 bis Ende April 1984 arbeitete ich wiederum am Kreiskrankenhaus in Aichach, diesmal auf der Inneren Abteilung.

Um mein Ausbildungsziel, Arzt für Innere Medizin, erreichen zu können, wechselte ich am 1. Mai 1984 zum Kreiskrankenhaus Wolfratshausen.

Ich bin ledig, röm. kath.